



Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología y Terapéutica

**“IMPLICACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS
GENÉTICOS EN LA FARMACOCINÉTICA Y
FARMACODINAMIA DE ANTIPSICÓTICOS:
ESTUDIO FARMACOGENÉTICO EN
VOLUNTARIOS SANOS”**

TESIS DOCTORAL

ROSARIO LÓPEZ RODRÍGUEZ

2010

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología y Terapéutica



**“IMPLICACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS
GENÉTICOS EN LA FARMACOCINÉTICA Y
FARMACODINAMIA DE ANTIPSICÓTICOS:
ESTUDIO FARMACOGENÉTICO EN
VOLUNTARIOS SANOS”**

Memoria que presenta Rosario López Rodríguez para optar al

Grado de Doctor

Directores:

Dr. Francisco Abad Santos

Dr. Jesús Novalbos Reina

2010



Departamento de Farmacología y Terapéutica
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid

Don **Francisco Abad Santos**, Facultativo Especialista del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa y Profesor asociado del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y, Don **Jesús Novalbos Reina**, Dr. en Medicina y Cirugía del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, CERTIFICAN:

Que Doña **Rosario López Rodríguez**, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación **“IMPLICACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN LA FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ANTIPSICÓTICOS: ESTUDIO FARMACOGENÉTICO EN VOLUNTARIOS SANOS”** con objeto de obtener el Grado de Doctor.

Como directores del trabajo hacemos constar que ha sido realizado con todas las garantías técnicas y metodológicas, y que las conclusiones obtenidas son plenamente validas, siendo considerado, por tanto, apto para ser presentado como Tesis Doctoral.

En Madrid, a 25 de abril de 2010.

Una firma manuscrita en tinta azul, que parece ser una abreviatura o un monograma.

Fdo: Dr. Francisco Abad Santos

Una firma manuscrita en tinta azul, que parece ser "Jesús Novalbos".

Fdo: Dr. Jesús Novalbos Reina

A mis padres, José y Rosario,
A mis hermanos, José y Gema,
A Ismael,

AGRADECIMIENTOS

Y por fin, con la tesis escrita, y los nervios de los últimos trámites, llega uno de los momentos más gratificantes y difíciles, expresar en unas pocas líneas lo afortunada que he sido al contar con el cariño, apoyo y ayuda de todos vosotros.

Al Dr. Antonio García García, y al Instituto Teófilo Hernando, que generosamente me han permitido iniciarme en la investigación, como a tantos jóvenes licenciados, muchas gracias por tu apoyo y ayuda.

A mis directores, Dr. Francisco Abad Santos y Dr. Jesús Novalbos por el esfuerzo y dedicación que han empleado en mi formación académica. Gracias por acogerme en el Servicio de Farmacología Clínica y permitirme realizar esta tesis.

Al Dr. Olav Spigset que me recibió en su laboratorio, experiencia que no solo me permitió aprender nuevas técnicas, sino que me dio la oportunidad de conocer a gente maravillosa (Marit, Daniela, Ronny,...).

A los miembros del Centro de Farmacología Clínica de la UAM, en especial a Beatriz Tabarés y Alberto Borobia por su amable asistencia técnica y estadística.

Al Dr. Ricardo Moreno, que me ha acogido durante estos dos últimos años en su grupo, me ha permitido acabar la tesis e iniciar una nueva etapa en un registro "más básico". Gracias por tu generosidad.

Al Servicio de Farmacología Clínica: María Cano, Ana Ruiz, María F. (siempre tan amable), María T., Elba (porque tu optimismo se contagia), Dolores (por tus consejos), Isabel, y a las compis que ya no están en "farma" María, Natacha, Vanesa y M^a José.

A los compañeros del Laboratorio de Biología molecular de la novena, siempre dispuestos a colaborar y echar una mano, en especial a Mati y Ricardo por la custodia compartida del Light Cyler y otros cacharros, y por los pisolabis que nos metemos entre pecho y espalda cada vez que hay una alegría. No puedo olvidarme de las chiquillas de AP (Belén, Irene y Maria) con las que he compartido risas y cañas.

A todos los voluntarios, sin cuya participación desinteresada hubiera sido imposible la realización de la presente tesis.

Y ahora aprovecho para dar las **GRACIAS** a los amig@s, más que compañeros, que durante este tiempo me han facilitado este camino,

A Manu el mejor compañero de PCR's y ensayos, gran persona y mejor amigo, muchas gracias por tu ayuda y apoyo. A mis compañeros de "Hígado" que me han recibido con los brazos abiertos, Samuel y Yoli, muchísimas gracias por hacerme sentir una más del equipo desde el primer día. Por vuestra "calidad" personal y por los chascarrillos y risas. A M^a Jesús, uno de los "descubrimientos" más importantes de mi paso por la Princesa, por tu fortaleza y por los ratos tan divertidos que pasamos. Al nuevo fichaje del equipo, Ángel siempre dispuesto a colaborar y a los compañeros de la 3 (Mari, Maria Traperó y los chavales de Gisbert). A Sonia, porque tu forma de trabajar, tu constancia y lo buena gente que eres no pasan desapercibidas, y a pesar de que hace ya unos añitos que te fuiste de la Princesa te añoramos.

A Cecilia y Laura, por todas las tardes de trabajo que se convertían en diversión y risas, por el club de los viernes, por las noches de San Juan, las fiestas del tinte, por el pacto de Salamanca...Por que sin vosotras esto solo hubiera sido un trabajo, por regalarme vuestra amistad.

A Paloma, cualquier agradecimiento se queda corto porque esta tesis no hubiera sido posible sin tu ayuda, porque lo poco o mucho que he aprendido durante estos años ha sido en gran parte gracias a ti. Por que ofreces tu AMISTAD con mayúsculas, por que siempre estas, porque también de vez en cuando me tiras de las orejas y me cuentas "tu verdad". Y por las tardes con the killers, muse, strokes...Gracias.

A mis Gemas, morena y rubia, por todas las aventuras que compartimos durante la carrera, por todos estos años de charlas, alegrías, penas...Mil gracias.

Y finalmente, a las personas que más quiero y admiro, mis padres por su infinito cariño, luchadores incansables a los que les debo todo, y a mis hermanos José y Gema, el mayor regalo que me han dado. A Ismael, por tu paciencia y cariño, porque no se pierde la magia y siempre hasta en los días más negros me produces una sonrisa.

A todos ellos muchas gracias.

FINANCIACIÓN

El trabajo contenido en la presente Tesis ha sido financiado por el Instituto Teófilo Hernando y por el Instituto de Salud Carlos III (FIS-EC07/90466).

Durante la realización de la Tesis el doctorando ha sido beneficiario de una beca de investigación predoctoral de la Fundación Teófilo Hernando, un contrato “Marie Curie Training Sites” dentro del 5º programa marco de la Unión Europea y un contrato predoctoral de investigación traslacional de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario de la Princesa.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
--------------	---

ABREVIATURAS.....	3
-------------------	---

ÍNDICE DE TABLAS.....	7
-----------------------	---

ÍNDICE DE FIGURAS.....	9
------------------------	---

INTRODUCCIÓN	15
--------------------	----

1. CONCEPTO E HISTORIA DE LA FARMACOGENÉTICA.....	15
---	----

2. FACTORES QUE AFECTAN LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA	19
--	----

3. VARIABILIDAD GENÉTICA	21
--------------------------------	----

4. ANTIPSICÓTICOS.....	23
------------------------	----

4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS Y CLASIFICACIÓN.....	23
--	----

4.2 MECANISMO DE ACCIÓN	24
-------------------------------	----

4.3 FARMACOCINÉTICA	27
---------------------------	----

4.4 REACCIONES ADVERSAS	29
-------------------------------	----

5. FARMACOGENÉTICA Y ANTIPSICÓTICOS	31
---	----

5.1 GENES QUE AFECTAN LA FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIPSICÓTICOS	31
--	----

5.1.1 Enzimas metabolizadoras de fármacos	31
---	----

5.1.2 El citocromo P-450	32
--------------------------------	----

5.1.3 Polimorfismos de enzimas metabolizadoras.....	35
---	----

5.1.4 Polimorfismos del transportador de fármacos (MDR1).....	41
---	----

5.2 GENES QUE AFECTAN LA FARMACODINAMIA DE LOS ANTIPSICÓTICOS.....	43
--	----

5.2.1 Polimorfismos de los receptores de dopamina.....	43
--	----

5.2.2 Polimorfismos del receptor 2A de serotonina.....	44
--	----

5.2.3 Polimorfismos del transportador de serotonina	45
---	----

5.2.4 Polimorfismos de la Catecol-O-metil-transferasa.....	46
--	----

5.2.5 Polimorfismos del receptor de Glutamato	47
---	----

MATERIALES Y MÉTODOS 57

1. POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO	57
1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	57
1.2. DISEÑO DE LOS ENSAYOS	59
1.3. MÉTODO ANALÍTICO.....	61
1.4. DATOS DEMOGRÁFICOS	61
2. GENOTIPADO	63
2.1 MUESTRAS DE ADN	63
2.2 GENOTIPADO MEDIANTE CHIP DE ADN (PHARMACHIP®)	63
2.3 GENOTIPADO DEL RECEPTOR D ₂ DE DOPAMINA	67
3. CALCULO DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.....	70
4. DETERMINACIÓN DE PROLACTINA EN PLASMA.....	71
5. PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS: QTc.....	71
6. RECOGIDA Y CLASIFICACIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	72
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	74
7.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO GENÉTICO	76
7.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO FARMACOCINÉTICO	78
7.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL ECG	79
7.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PROLACTINA.....	80
7.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS.....	81

RESULTADOS..... 85

1. FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS	85
1.1 FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS.....	85
1.2 COMPARACIÓN CON OTRAS POBLACIONES CAUCÁSICAS EUROPEAS Y ESPAÑOLAS.....	93
1.3 DISTRIBUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS ENTRE FÁRMACOS	96
1.4 DISTRIBUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS ENTRE SEXOS.....	101
2. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO	104

2.1 <i>QUETIAPINA</i>	104
2.2 <i>OLANZAPINA</i>	112
2.3 <i>RISPERIDONA</i>	116
3. SECRECIÓN DE PROLACTINA	120
3.1. <i>QUETIAPINA</i>	123
3.2 <i>OLANZAPINA</i>	125
3.3 <i>RISPERIDONA</i>	127
4 PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS: QTc	130
4.1 <i>QUETIAPINA</i>	130
4.2 <i>OLANZAPINA</i>	133
4.3 <i>RISPERIDONA</i>	134
5. REACCIONES ADVERSAS	135
5.1 <i>QUETIAPINA</i>	142
5.2 <i>OLANZAPINA</i>	143
5.3 <i>RISPERIDONA</i>	144

DISCUSIÓN..... 151

1. FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS	151
1.1 <i>POBLACIÓN DEL ESTUDIO</i>	151
1.2 <i>DISTRIBUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS</i>	152
1.3 <i>DISTRIBUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS ENTRE FÁRMACOS</i>	161
1.4 <i>DISTRIBUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS ENTRE SEXOS</i>	161
2. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICOS	161
2.1 <i>QUETIAPINA</i>	161
2.2 <i>OLANZAPINA</i>	166
2.3 <i>RISPERIDONA</i>	171
3 SECRECIÓN DE PROLACTINA	174
3.1 <i>QUETIAPINA</i>	176
3.2 <i>OLANZAPINA</i>	177
3.3 <i>RISPERIDONA</i>	178
4. PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS: QTc	179

4.1 QUETIAPINA	179
4.2 OLANZAPINA.....	180
4.3 RISPERIDONA	181
5 REACCIONES ADVERSAS.....	181
5.1 QUETIAPINA	185
5.2 OLANZAPINA.....	186
5.3 RISPERIDONA	186
CONCLUSIONES.....	191
BIBLIOGRAFÍA.....	195
ANEXO I.....	213
ANEXO II	226

RESUMEN

Quetiapina, olanzapina y risperidona son antipsicóticos de uso común para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas tales como esquizofrenia, enfermedad bipolar y trastornos de la personalidad. Con el objetivo de determinar la contribución de la variabilidad genética en la farmacocinética, farmacodinamia (prolactina y ECG) y seguridad de estos fármacos, se analizaron 76 polimorfismos de proteínas implicadas en ambos procesos, en 211 voluntarios que habían participado en seis ensayos de bioequivalencia, 5 realizados en la Unidad de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa y un sexto en la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario La Paz.

Las frecuencias alélicas de los genes analizados en nuestra población fueron muy similares a las obtenidas en otras poblaciones españolas y europeas. En consecuencia, nuestra población de voluntarios sanos es una muestra representativa que puede usarse como referencia para estudios caso-control.

Las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P-450 influyeron significativamente en los parámetros farmacocinéticos de quetiapina (CYP1A2, CYP2C8 y UGT1A1), olanzapina (CYP2D6, CYP1A1 y CYP3A5) y risperidona (CYP2D6). Además, el polimorfismo C3435T del transportador de fármacos, glicoproteína P, estaba implicado en las diferencias observadas en los niveles plasmáticos de olanzapina. Asimismo, el sexo mostró ser un factor diferenciador en la biodisponibilidad de quetiapina y olanzapina.

En la secreción de prolactina inducida por antipsicóticos, observada en nuestros voluntarios, fueron determinantes los factores fármaco, sexo y el polimorfismo Taq1A del DRD₂. Quetiapina apenas modificó los niveles basales de prolactina. La secreción

de prolactina se vio afectada por el sexo y el polimorfismo Taq1A del DRD₂ en los voluntarios que recibieron olanzapina. Los voluntarios que tomaron risperidona fueron los que más incrementaron su concentración de prolactina, cuyos niveles eran solo diferentes entre sexos.

Los cambios registrados en el ECG de quetiapina, olanzapina y risperidona observados en nuestros voluntarios fueron de escasa relevancia clínica, excepto en dos voluntarios que alargaron el QTc. Los cambios más significativos observados en el QTc durante los ensayos de quetiapina se asociaron al sexo y el polimorfismo del receptor 2A de serotonina (His452Tyr). No se observaron diferencias en el QTc asociado a ninguno de los polimorfismos analizados en los voluntarios que recibieron olanzapina. En relación a risperidona, el QTc mostró diferencias en los distintos fenotipos del CYP2D6.

Los voluntarios que recibieron olanzapina y risperidona desarrollaron más reacciones adversas que los voluntarios que participaron en los ensayos de quetiapina. Los polimorfismos de la enzimas metabolizadoras de fármacos CYP1A1 (*2), CYP1A2 (*1C), CYP2B6 (T/T) y UGT1A1 (*28) se asociaron al desarrollo de reacciones adversas neurológicas. Los polimorfismos del receptor de dopamina DRD₂ (A1+) y del transportador de serotonina (S/S) también mostraron una mayor incidencia de las reacciones adversas neurológicas.

Los estudios farmacogenéticos en voluntarios sanos aportan una gran información sobre la influencia que los polimorfismos genéticos ejercen en los procesos farmacocinéticos, algunos aspectos farmacodinámicos y de seguridad. La información recopilada en este tipo de estudio puede ser una importante herramienta en el desarrollo de la medicina individualizada.

ABREVIATURAS

5HT_{2A}: receptor de serotonina 2A

5HT_{2C}: receptor de serotonina 2C

A: adenina

ADN: ácido desoxirribonucleico

AUC_{0-∞}: área bajo la curva

AUC_{0-∞}(D/P): área bajo la curva ajustada por dosis y peso

C: citosina

CEU: población caucásica de origen europeo residentes en Utah y analizados en el proyecto Hapmap

C_{max}: concentración máxima

C_{max}(D/P): concentración máxima ajustada por dosis y peso

COMT: catecol-o-metil-transferasa

CYP: citocromo P-450

d: días

DRD₂: receptor D₂ de dopamina

DRD₃: receptor D₃ de dopamina

DRD₄: receptor D₄ de dopamina

ECG: electrocardiograma

EHW: equilibrio de Hardy-Weinberg

EPS: del inglés “*extrapyramidal syndrome*”, síndrome extrapiramidal

FC: frecuencia cardiaca

G: guanina

h: hora

IAE: índice de actividad enzimática

IC 95%: intervalo de confianza de la media al 95%

ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina

ISRSN: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Kg.: kilo

m: metros

MDR1: del inglés “*Multi-Drug Resistance 1*”, Glicoproteína P

MI: metabolizadores intermedios

MIN: metabolismo inducible

min: minutos

ML: metabolizadores lentos

ml: mililitro

MLMMR: Modelo lineal mixto para muestras repetidas

MN: metabolizadores normales o extensivos

MU: metabolizadores ultra-rápidos

pb: pares de bases

Prueba K-W: prueba estadística no paramétrica Kruskal-Wallis

Prueba t: prueba estadística paramétrica de contraste de medias

OP: otras poblaciones caucásicas de origen europeo y españolas

RLB: regresión logística binaria

RLM: regresión lineal múltiple

SNP: del inglés “*Single Nucleotide Polymorphism*”, polimorfismo de un solo nucleótido

T: timidina

$t_{1/2}$: vida media

TA: tensión arterial

TAD: tensión arterial diastólica

TAS: tensión arterial sistólica

TC: antidepresivo tricíclico

Tmax: tiempo en el que se alcanza la concentración máxima

VNTR: del inglés “*Variable Number of Tandem Repeats*”, repetición de una secuencia en tándem en un número variable de repeticiones

VS: población de voluntarios sanos incluidos en este estudio farmacogenético

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los principales fármacos antipsicóticos.....	24
Tabla 2. Afinidad de los principales fármacos antipsicóticos por distintos receptores y transportadores de neurotransmisores a dosis terapéuticas.	26
Tabla 3. Enzimas del citocromo P-450 implicadas en el metabolismo de fármacos antidepresivos y antipsicóticos.	35
Tabla 4. Diseño de los ensayos analizados en el estudio farmacogenético.	59
Tabla 5. Datos de la bioequivalencia de los ensayos incluidos en el estudio.	60
Tabla 6. Datos demográficos (media \pm desviación estándar) de los voluntarios participantes en el estudio farmacogenético.	62
Tabla 7. Listado de genes y polimorfismos analizados en el PHARMAchip® (Progenika).	67
Tabla 8. Secuencia de los oligonucleótidos y las sondas utilizadas en la determinación del polimorfismo Taq1A del receptor D2 de dopamina.	69
Tabla 9. Clasificación funcional de los alelos del gen <i>CYP2D6</i> : índice de actividad enzimática (IAE).	78
Tabla 10. Frecuencias genotípicas observadas en la población de voluntarios.	86
Tabla 11. Frecuencias de los genotipos de las enzimas CYPs clasificadas en fenotipos.	92
Tabla 12. Comparación de las frecuencias alélicas observadas en la población de voluntarios sanos y otras poblaciones caucásicas de origen europeo y españolas.	94
Tabla 13. Frecuencias genotípicas observadas en cada fármaco.	97
Tabla 14. Frecuencias genotípicas observadas en cada sexo.	101

Tabla 15. Análisis de RLM de los factores que modulan la $AUC_{0-\infty}(D/P)$ y $C_{max}(D/P)$ de quetiapina.....	111
Tabla 16. Análisis de RLM de los polimorfismos que afectan al $AUC_{0-\infty}(D/P)$ de olanzapina.	115
Tabla 17. iC_{max} e $iAUC$ de prolactina observados tras la administración de los fármacos quetiapina, olanzapina y risperidona.....	120
Tabla 18. Análisis RLM del iC_{max} e $iAUC$ de prolactina tras la administración de los fármacos quetiapina, olanzapina o risperidona.....	123
Tabla 19. Análisis de RLM del iC_{max} e $iAUC$ de prolactina observados tras la administración de olanzapina.....	126
Tabla 20. QTc observados en cada sexo y genotipos His452Tyr (5HT2A) tras la administración de quetiapina.	133
Tabla 21. Incidencia de las reacciones adversas desarrolladas con cada fármaco.	136
Tabla 22. Incidencia de las reacciones adversas en los distintos sexos.....	137
Tabla 23. Análisis de RLB de la incidencia de cefalea en la población total de voluntarios sanos.	139
Tabla 24. Análisis de RLB de la incidencia de RA neurológicas con risperidona.....	146
Tabla 25. Análisis de RLB de la incidencia de cefalea con risperidona.	147

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Etapas de los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos.	20
Figura 2. Esquema de las principales dianas de los fármacos antipsicóticos quetiapina, olanzapina y risperidona.	27
Figura 3. Metabolismo de los fármacos quetiapina, olanzapina y risperidona.	29
Figura 4. Participación de las enzimas de fase I y II en el metabolismo de los principales fármacos de uso común.	32
Figura 5. Etapas implicadas en la oxidación de fármacos por enzimas del sistema citocromo P-450.	33
Figura 6. Esquema del proceso de genotipado mediante el chip de ADN y PCR... 	66
Figura 7. Ejemplo del análisis de polimorfismos (SNPs) mediante curvas de disociación.	69
Figura 8. Gráfico concentración de fármaco vs. tiempo.	70
Figura 9. Esquema de los distintos análisis estadísticos.	75
Figura 10. Frecuencias alélicas de las enzimas metabolizadoras del citocromo P- 450 en la población de voluntarios sanos.	89
Figura 11. Frecuencias alélicas de la enzima metabolizadora UGT1A1, de la glicoproteína P (MDR1), del transportador y receptor 2A de serotonina (SLC6A4 y 5HT2A respectivamente), de los receptores D₂ y D₃ de dopamina (DRD₂ y DRD₃), de la subunidad GRIN2B del receptor NMDA y de la enzima COMT.	90
Figura 12. Frecuencias de los fenotipos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (CYPs) agrupados según el antipsicótico administrado.	100

Figura 13. Frecuencias de los fenotipos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (CYPs) en ambos sexos.	103
Figura 14. Parámetros farmacocinéticos observados en ambos estudios de quetiapina en cada sexo.	105
Figura 15. Parámetros farmacocinéticos observados en cada fenotipo del gen CYP1A2 tras la administración de quetiapina.	106
Figura 16. Parámetros farmacocinéticos observados tras la administración de quetiapina en cada fenotipo CYP1A2 clasificados por sexo.	107
Figura 17. C_{max}_(D/P) observada en los fenotipos del CYP2C8 y genotipos de la enzima UGT1A1 tras la administración de quetiapina.	108
Figura 18. C_{max}_(D/P) de los fenotipos del CYP2C8 y los genotipos de la UGT1A1 en cada sexo observada tras recibir el fármaco quetiapina.	110
Figura 19. Parámetros farmacocinéticos de olanzapina, análisis por sexos.	112
Figura 20. AUC_{0-∞}_(D/P) de olanzapina observada en los fenotipos del CYP2D6, y genotipos del CYP1A1 y MDR1.	114
Figura 21. AUC_{0-∞}_(D/P) y C_{max}_(D/P) de olanzapina observadas en los genotipos del CYP3A5.	115
Figura 22. Parámetros farmacocinéticos observados en los distintos fenotipos del CYP2D6 de risperidona.	117
Figura 23. Parámetros farmacocinéticos del 9-OH-risperidona observados en los fenotipos del CYP2D6.	118
Figura 24. AUC_{0-∞}_(D/P) de la molécula total activa (risperidona + 9-OH-risperidona) observados en los fenotipos del CYP2D6.	119
Figura 25. Concentración de prolactina (ng/ml) observada tras la administración de los fármacos risperidona, olanzapina y quetiapina en voluntarios sanos.	120

Figura 26. Concentración de prolactina observada en cada sexo.....	121
Figura 27. Concentración de prolactina observada en cada genotipo del polimorfismo Taq1A del DRD₂.....	122
Figura 28. Incremento de prolactina observada en ambos sexos y los genotipos del DRD₂ de los voluntarios tras recibir quetiapina.....	124
Figura 29. Incremento de prolactina observada en los genotipos de la enzima CYP1A1.....	124
Figura 30. Incremento de prolactina observada en ambos sexos y los genotipos del DRD₂ de los voluntarios tras recibir olanzapina.....	126
Figura 31. Concentración de prolactina vs. tiempo en ambos sexos y clasificados según porten o no el alelo A1+ del polimorfismo Taq1A del DRD₂.....	127
Figura 32. iCmax e iAUC de prolactina observadas en ambos sexos tras recibir risperidona.....	128
Figura 33. iCmax e iAUC de prolactina observados en los genotipos del CYP3A5 tras la administración de risperidona.....	129
Figura 34. iCmax e iAUC de prolactina observados en los genotipos del polimorfismo Taq1A del gen DRD₂.....	129
Figura 35. QTc registrados en cada sexo tras la administración de quetiapina...	131
Figura 36. QTc de los distintos genotipos del polimorfismo His452Tyr de receptor 2A de serotonina en los voluntarios de quetiapina.....	131
Figura 37. Ratio del parámetro QTc (1.5 h/basal) observado en los distintos genotipos del polimorfismo His452Tyr de receptor 2A de serotonina en cada sexo tras la administración de quetiapina.....	132
Figura 38. QTc para cada fenotipo CYP2D6 observado tras la administración de risperidona.....	134

Figura 39. Incidencia de RAs con los distintos antipsicóticos analizados.	137
Figura 40. Incidencia de RAs neurológicas.	140
Figura 41. Fenotipo del CYP1A2 e incidencia de la reacción adversa síncope.	141
Figura 42. Incidencia de RAs neurológicas en los fenotipos CYP2C9, CYP1A1 y GRIN2B.	143
Figura 43. Porcentaje de voluntarios que desarrollaron cansancio en los genotipos del polimorfismo Taq1A del DRD₂.	144
Figura 44. Porcentaje de mujeres y hombres que desarrollaron reacciones adversas neurológicas, mareo y somnolencia.	145
Figura 45. Porcentaje de voluntarios con RA neurológicas en los fenotipos del CYP2C19 y genotipos del DRD2 (A) y porcentaje de voluntarios con cefalea en los genotipos del CYP2B6 y glicoproteína p (MDR1) (B).	147
Figura 46. Porcentaje de voluntarios que desarrollaron RA generales en los fenotipos del CYP2C19 y en los genotipos del GRIN2B.	148

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTO E HISTORIA DE LA FARMACOGENÉTICA

La farmacogenética es la disciplina científica que estudia las variaciones de la secuencia de ADN en relación a la respuesta farmacológica [1]. Dentro de la respuesta farmacológica, la farmacogenética estudia las diferencias genéticas que pueden influir en los procesos de absorción y disposición del fármaco (farmacocinética), así como en el efecto del propio fármaco (farmacodinamia, eficacia terapéutica y efectos adversos).

La primera observación relacionada con la farmacogenética se remonta al año 510 a.C. cuando Pitágoras describió la reacción adversa que la ingesta de habas producía en algunos individuos; este fenómeno durante muchos años fue conocido como “favismo”. Asimismo, durante la II guerra mundial se describió que el 10% de los soldados afro-americanos tratados con el fármaco primaquina y otros antipalúdicos desarrollaban anemia hemolítica [2]. En la década de los 50 se comprobó que ambos efectos adversos estaban propiciados por la deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa [3]. Algunos de los polimorfismos que causan esta deficiencia permanecen sin manifestación clínica; pero ante una fuerte demanda de NADPH producida por el metabolismo oxidativo de ciertos fármacos o xenobióticos, se produce hemólisis y, si el tratamiento es mantenido, se podría llegar a sufrir una anemia como en el caso de estos pacientes.

Uno de los primeros artículos en el campo de la farmacogenética se publicó en 1931 por el Dr. Snyder [4]. En este estudio se observó que durante el tratamiento con feniltiocarbamida la mayoría de los pacientes se quejaban del característico sabor amargo que produce este fármaco; sin embargo, un grupo de pacientes no notaba ese sabor. Su estudio en numerosas familias concluyó que al menos un tercio de los

pacientes eran incapaces de saborear este fármaco y que esta característica se heredaba de manera autosómica recesiva. Décadas después, gracias al desarrollo de las técnicas de biología molecular, el Dr. Kim [5] clonó el gen TAS2R38 e identificó 3 mutaciones que explicaban las observaciones del Dr. Snyder, demostrando la asociación entre un polimorfismo común y un efecto derivado de un fármaco.

En la década de los 50 se publicaron distintos estudios basados en la observación de acontecimientos adversos y su posible asociación a diferencias genéticas. Así, se describió el desarrollo de neuropatía periférica asociada al tratamiento de la tuberculosis con isozianida [6]. Pocos años después (1960), Evans y sus colaboradores demostraron que los defectos en la acetilación de la isozianida se heredaban, y daban lugar a dos poblaciones de acetiladores: rápidos y lentos [7]. Años más tarde, se identificaron las mutaciones de la enzima N-acetil-transferasa que producen este defecto en la acetilación [8,9]. Los portadores de estos polimorfismos son los acetiladores lentos y debido a la menor eficacia que presentan al degradar la isozianida, ésta permanecía durante más tiempo en sangre lo que acarrea un mayor riesgo de desarrollar neuropatía periférica y otros acontecimientos adversos como el daño hepático.

Uno de los hallazgos más destacados de esta década fue la descripción de diferencias en la hidrólisis de la succinilcolina por la enzima butirilcolinesterasa [10,11]. Previamente, se había descrito en algunos pacientes una prolongación de la apnea asociada al uso de succinilcolina junto a la anestesia [12]. Kalow y sus colaboradores encontraron que aproximadamente 1 de cada 3500 caucásicos es homocigoto para una de las butirilcolinesterasa “atípicas” [13] y por tanto, al no poder hidrolizar la succinilcolina se produce una prolongación de la parálisis muscular y en consecuencia la apnea.

El papel que desempeñaban las variaciones genéticas en los efectos adversos de los fármacos fue recogido en una publicación en el año 1957 por Motulsky [14]. Posteriormente, el termino farmacogenética se usó por primera vez en el año 1959 por Friedrich Vogel [15] para definir la variabilidad de la eficacia terapéutica y los numerosos efectos adversos en fármacos anticancerígenos y anestésicos, entre otros.

Los estudios dirigidos por el Dr. Vesell durante las décadas de los 60-70 fortalecieron los cimientos que apoyaban la idea de que la respuesta a fármacos estaba condicionada genéticamente. Vesell demostró que los individuos con idénticos genotipos (gemelos univitelinos) mostraban menor variabilidad en la tasa de eliminación de fármacos que los mellizos [16-21]; por lo que la dotación genética de un individuo influía sustancialmente en la eliminación del fármaco. Estos estudios continuaron durante los años posteriores y permitieron clasificar según la tasa de eliminación del fármaco (fenotipo) a los individuos como metabolizadores ultrarrápidos, normales (“extensivos”) y lentos [22-26].

No podemos olvidar las aportaciones que realizaron los padres de la genética molecular, Watson y Crick, al publicar el modelo de la doble hélice del ADN en 1953 [27]. En los años posteriores Sanger y Gilbert, de forma independiente, desarrollaron métodos para secuenciar el ADN en 1977 [28,29]. Pero sin duda fue Kary Mullis quien propició el crecimiento de la genética desarrollando la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permite la amplificación de secuencias específicas de ADN e identificar los alelos de cada individuo, descubrimiento por el que recibiría el premio Nóbel de química en 1993.

En las décadas de los 70-80 se descubrieron los polimorfismos genéticos implicados en el metabolismo de fármacos como debrisoquina, mefenitoína, esparteína y tolbutamida. Numerosos estudios que combinaban el fenotipado, un instrumento

básico dentro de la Farmacología Clínica, con las novedosas técnicas de genotipado permitieron identificar los polimorfismos genéticos que daban lugar a los distintos perfiles metabolizadores [30-44]. De especial relevancia fue la descripción que hizo Robert Smith en 1977 de la deficiencia en el metabolismo de la debrisoquina, cuando personalmente sufrió una importante hipotensión ortostática al tomar dicho medicamento [45]. Posteriormente, se determinó que la debrisoquina se metaboliza por la enzima citocromo P-450 2D6 (CYP2D6).

El notable avance que ha experimentado la farmacogenética ha sido paralelo al desarrollo de la genética de poblaciones. Así, los estudios en voluntarios sanos han ayudado a determinar las diferencias de las frecuencias alélicas interétnicas y su repercusión en los parámetros farmacocinéticos de distintos fármacos [46-55].

Durante la última década del siglo XX, el desarrollo de la biología molecular y los nuevos conocimientos adquiridos con el proyecto genoma humano [56,57] han alimentado la esperanza de que en un futuro la medicina pueda ser individualizada.

Sin embargo, en este momento la farmacogenética se aplica en la práctica clínica habitual de forma reducida. Por ejemplo, ha sido recomendado el genotipado del polimorfismo HLA-B*5701 antes de comenzar el tratamiento con abacavir (un antirretroviral), debido a que esta variante es un factor de riesgo que predispone al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad [58-60]. También se ha recomendado el genotipado de la enzima tiopurina-metil-transferasa dado que su deficiencia, causada por distintos polimorfismos, está asociada a toxicidad hematológica grave en pacientes tratados con inmunosupresores como la 6-mercaptopurina o la azatioprina [61].

Sin duda, una de las disciplinas médicas que más esperanza ha depositado en la farmacogenética ha sido la psiquiatría. En numerosos estudios se ha intentado discernir si determinados polimorfismos se pueden usar como factor pronóstico de respuesta y/o

efectos adversos. Con este objetivo, los genes que codifican las enzimas del citocromo P-450, en concreto las isoformas 2D6 y 2C19, han sido objeto de estos estudios por su papel primordial en el metabolismo de antidepresivos y antipsicóticos [62]. Los alelos de las principales dianas de estos fármacos, receptores y transportadores de serotonina y dopamina, también han sido muy estudiados [63]. Mientras que los polimorfismos de enzimas metabolizadoras han demostrado tener una clara implicación en la respuesta y en el desarrollo de acontecimientos adversos en el tratamiento con psicofármacos [64,65], los resultados obtenidos para las variantes alélicas de genes implicados en la farmacodinamia son más controvertidos [63,65].

Sin duda, la experiencia clínica recopilada y la mejora de las técnicas de genotipado van a ayudar a que en los próximos años la farmacogenética sea una de las herramientas claves en el camino hacia la medicina individualizada.

2. FACTORES QUE AFECTAN LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA

La administración de un fármaco a la misma dosis en un grupo de pacientes con una misma patología produce el efecto terapéutico deseado en la mayoría. Sin embargo, en algunos pacientes este tratamiento resulta ineficaz y en otros se desarrolla toxicidad.

La variabilidad en la respuesta a un fármaco depende de varios factores como el diagnóstico (un diagnóstico más preciso ayuda a prescribir un tratamiento más adecuado), la dosificación, las interacciones medicamentosas, las enfermedades concomitantes, los factores ambientales como los hábitos dietéticos o el consumo de tóxicos, y factores idiosincrásicos que son específicos de cada individuo, condicionados genéticamente, y que son los estudiados por la farmacogenética.

El efecto terapéutico de un fármaco puede estar condicionado genéticamente por mutaciones localizadas en genes que codifican proteínas implicadas tanto en los procesos farmacocinéticos como en los farmacodinámicos (figura 1).

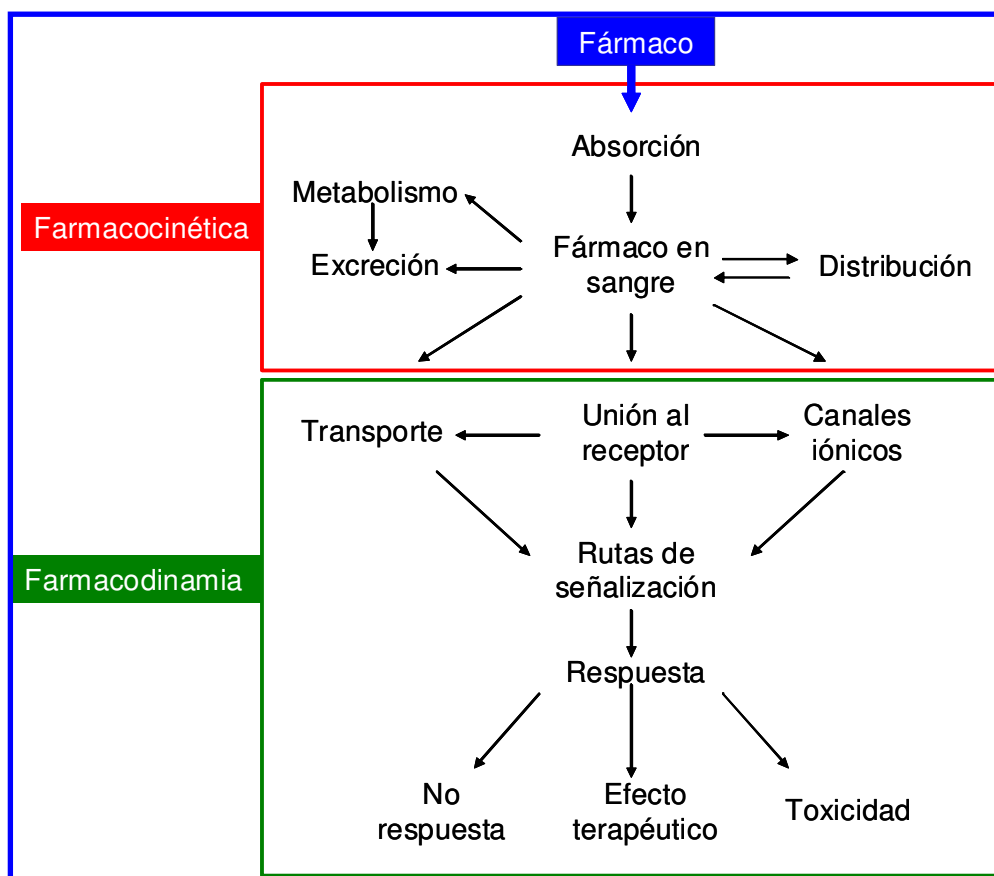


Figura 1. Etapas de los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

La farmacocinética se define como los procesos y factores que determinan la cantidad de fármaco que llega al lugar en el cual debe ejercer su efecto biológico en cada momento, a partir de la administración del fármaco sobre el organismo vivo. Ello requiere el análisis de las concentraciones de fármacos y sus metabolitos en los líquidos orgánicos [66]. Por lo tanto, la farmacocinética estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Estos procesos se clasifican principalmente en cinco etapas: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Por lo tanto, mutaciones en los genes que codifican las proteínas que realizan estos procesos, pueden condicionar las concentraciones disponibles de un fármaco. Así, para una misma dosis en distintos pacientes se podrían observar concentraciones dentro del rango terapéutico en la mayoría de los pacientes. Si alguna de las mutaciones produce una proteína con una actividad enzimática disminuida o nula, por ejemplo en

una enzima metabólica, el fármaco al no ser metabolizado eficazmente podría alcanzar concentraciones dentro del rango de la toxicidad, acarreando para el paciente un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos. Igualmente, duplicaciones en los genes que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos, que conlleva una expresión elevada de dichas enzimas, podrían acarrear una falta de respuesta terapéutica a dicho fármaco a la dosis estándar.

La farmacodinamia estudia los efectos y acciones de los fármacos, con el objetivo de conocer la interacción del fármaco a nivel molecular en el organismo, al mismo tiempo que entender las consecuencias de dicha interacción [66]. De una forma más coloquial, la farmacodinamia se puede entender como el conjunto de acciones que ejerce el fármaco en el organismo. Por lo tanto, los polimorfismos de proteínas implicados en el mecanismo de acción del fármaco pueden modificar la respuesta terapéutica; regulando la expresión, conformación y funcionalidad de estas dianas farmacológicas.

3. VARIABILIDAD GENÉTICA

La variabilidad en la respuesta a fármacos que está condicionada genéticamente se produce por diferencias en la secuencia del ADN. Esta variación en la secuencia genética se origina por diversos mecanismos:

a) Polimorfismo de un nucleótido (Single Nucleotide Polymorphism o SNP), se produce por la alteración de un solo nucleótido y generalmente da lugar a dos alelos. Se estima que la frecuencia de SNPs en el genoma humano es de uno por cada 500-100 pares de bases [67]. No obstante, para que una mutación se considere polimorfismo ha de darse con una frecuencia superior al 1% en la población.

b) Inserción o delección (Ins/Del) de una o más pares de bases en la secuencia del ADN. Las más frecuentes son delecciones o inserciones de 1 a 3 pares de bases (pb).

c) Repeticiones en tándem (Variable Number of Tandem Repeats o VNTR). Se clasifican en microsatélites, minisatélites y satélites. Los microsatélites son repeticiones en tándem de dos, tres o cuatro nucleótidos, aunque pueden llegar a ser 10 los nucleótidos repetidos, que pueden formar polimorfismos multi-alélicos denominados STR (Short Tandem Repeat), el genoma humano contiene unos 200.000 microsatélites. Los minisatélites están formados por unidades de repetición de 6 a 25 nucleótidos, se estima que en el genoma humano hay alrededor de 30.000 minisatélites. Las unidades de repetición más largas (100-1000 pb) se denominan satélites, comprende un total de 250 Mb del genoma humano [67].

Además de estos polimorfismos, hay que tener en cuenta las duplicaciones, multiplicaciones y deleciones de genes enteros que producen, bien un incremento de proteína y por tanto más actividad, o bien la pérdida de función por la incapacidad de producir proteína. Estas variantes implican a una gran proporción del genoma, por lo que se piensa que son, al menos, tan importantes como los SNPs [68].

Las consecuencias de estos polimorfismos en un individuo dependerán de la localización de estas variaciones en la secuencia del ADN. Así, aquellos polimorfismos localizados en regiones codificantes pueden causar alteraciones en la secuencia de aminoácidos y por lo tanto afectar a la funcionalidad de la proteína. Si la variación se encuentra en regiones que regulan la expresión del gen, como el promotor, se podría dar un aumento o un descenso en los niveles de expresión de proteína (up- y down-regulation). También son importantes las variaciones producidas en los intrones; alteraciones en su secuencia pueden afectar al procesamiento del ARN mensajero (splicing) o a su estabilidad, dando lugar a un descenso en el proceso de síntesis de proteína (traducción).

4. ANTIPSICÓTICOS

4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS Y CLASIFICACIÓN

Los antipsicóticos son el principal tratamiento empleado en la esquizofrenia, aunque se utilizan en otras enfermedades psiquiátricas como el trastorno bipolar, anorexia nerviosa y depresión. Los antipsicóticos se descubrieron en la década de los 50, el primero fue la clorpromazina en 1952 seguido del haloperidol en 1958 [69]; no obstante hasta 1963, no se introdujo el término antipsicótico por Carlsson, tras sus estudios con estos dos fármacos. A partir de sus observaciones, se postuló la hipótesis de que estos fármacos ejercían su acción a través de la interacción con receptores de dopamina y que dicha acción producía la respuesta antipsicótica [70].

Durante los años 70, la aparición en el mercado de la clozapina marcó una nueva era en el tratamiento antipsicótico, dando lugar a un nuevo grupo de fármacos denominado antipsicóticos atípicos, en oposición a los que ya existían (típicos). Estos nuevos antipsicóticos se denominaban atípicos porque no causaban los efectos extrapiramidales comúnmente observados con los primeros antipsicóticos. Durante los años 90, se desarrollaron nuevos antipsicóticos imitando el perfil farmacodinámico de la clozapina, evitando en parte sus efectos adversos [71]. Actualmente se mantiene la clasificación en antipsicóticos típicos y atípicos (tabla 1)

Tabla 1. Clasificación de los principales fármacos antipsicóticos.

Antipsicóticos típicos
Fenotiazinas: alifáticas (clorpromazina y trifluopromazina), piperidínicas (tioridazina, metopimazina y pipotiazina) y piperazínicas (flufenazina, perfenazina y trifluoperazina) Tioxantenos: clorprotixeno, tiotixeno y zuclopentixol Butiferonas: haloperidol y droperidol Difenilbutilpiperidinas: pimozida Análogos de fenotiazinas: loxapina y clotiapina
Antipsicóticos atípicos
Benzamidas: sulpiride, tiaprida y racloprida Dibenzodiazepinas: clozapina y olanzapina Dibenzotiazepinas: quetiapina y metiapina Benzisoxasoles: risperidona y paliperidona

Tabla modificada del libro *Farmacología Humana de Flórez J y col, 2008 [72]*.

4.2 MECANISMO DE ACCIÓN

Una de las principales teorías del mecanismo de acción de los antipsicóticos es el bloqueo de las vías dopaminérgicas. Distintos estudios han demostrado que tanto los antipsicóticos típicos como los atípicos tienen afinidad por los receptores de dopamina D₂ (DRD₂) (tabla 2). Además, funcionalmente se ha demostrado que para la obtención de una respuesta farmacológica óptima se requiere el bloqueo del 60-65% de los receptores DRD₂. Sin embargo, ocupaciones por encima del 80% están asociadas al desarrollo de acontecimientos adversos como síndromes extrapiramidales (EPS) [73,74].

La superioridad farmacológica de los antipsicóticos atípicos frente a los típicos radica en la menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales. Esta característica se podría explicar porque los antipsicóticos atípicos muestran una constante de disociación mayor que los típicos en su unión a los receptores DRD₂. La rápida

disociación de la unión entre los receptores DRD₂ y los antipsicóticos atípicos produce una interrupción más “fisiológica” de la transmisión dopaminérgica, lo que permite la modulación del sistema dopaminérgico sin alterar gravemente la función de este neurotransmisor [74].

Los antipsicóticos atípicos además de su unión al receptor DRD₂, se caracterizan por una alta afinidad por los receptores de serotonina 2A (5HT_{2A}). El elevado cociente de afinidad 5HT_{2A}/ DRD₂ podría ser el responsable de la baja tasa de EPS en esta clase de antipsicóticos [75]. Es más, el efecto sinérgico en el antagonismo de los receptores DRD₂ y 5HT_{2A}, que produce un aumento de la función dopaminérgica prefrontal, podría ser el mecanismo terapéutico empleado por los antipsicóticos atípicos (figura 2).

Por otro lado, los antipsicóticos atípicos muestran afinidad en menor grado por los receptores de dopamina 3 y 4 (DRD₃ y DRD₄) y el receptor de serotonina 2C (5HT_{2c}), que en parte podrían estar complementando su efecto terapéutico [71,76].

Tabla 2. Afinidad de los principales fármacos antipsicóticos por distintos receptores y transportadores de neurotransmisores a dosis terapéuticas.

Diana farmacológica		H	C	R	O	Q
Receptores Dopaminérgicos	D ₁	+	+	+	++	-
	D ₂	++++	++	++++	+++	+
	D ₃	++	+	++	+	-
	D ₄	+++	++	+++	++	-
Receptores Serotonérgicos	5-HT _{1A}	-	+	-	-	-
	5-HT _{1D}	-	-	+	-	-
	5-HT _{2A}	+	+++	++++	+++	+
	5-HT _{2C}	-	++	++	++	-
	5-HT ₆	-	++	-	++	-
	5-HT ₇	-	++	+++	-	-
Receptores Adrenérgicos	α_1	+++	+++	+++	++	+++
	α_2	-	+	++	+	-
Receptor Histaminérgico	H ₁	-	+++	+	+++	-
Receptor Muscarínico	M ₁	-	++++	-	+++	-
Transportador de serotonina		-	-	-	++	++
Transportador de dopamina		-	++	-	++	++
Transportador de noradrenalina		-	+	-	++	++

Modificada de Jarskog y col [77].

H-haloperidol, C-clozapina, R-risperidona, O-olanzapina y Q-quetiapina.

++++ afinidad muy alta / +++ afinidad alta / ++ afinidad media / + afinidad baja /

-afinidad nula.

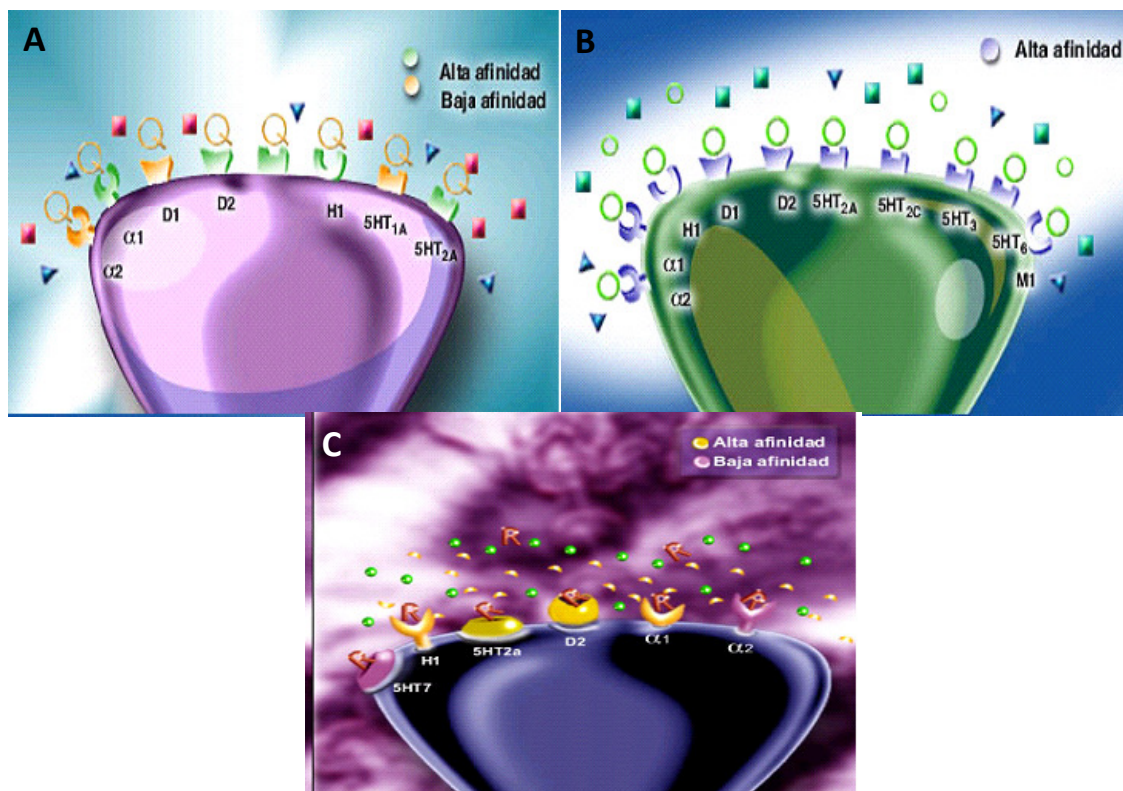


Figura 2. Esquema de las principales dianas de los fármacos antipsicóticos quetiapina, olanzapina y risperidona.

(A) Quetiapina, (B) olanzapina y (C) risperidona. Imágenes de la página web www.geodon.com, de la compañía Pfizer [78].

4.3 FARMACOCINÉTICA

Los antipsicóticos típicos y atípicos se absorben bien por vía oral, aunque sufren un importante efecto de primer paso hepático. En general, tienen alta unión a proteínas plasmáticas (90–95%) y su excreción es fundamentalmente urinaria, aunque pueden encontrarse en sudor y heces [79,80]. Se metabolizan a través del sistema citocromo P-450; principalmente por las enzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. Las enzimas metabolizadoras de fármacos de mayor relevancia en la transformación de los antipsicóticos analizados en este estudio (quetiapina, olanzapina y risperidona) se encuentran recogidas en la figura 3.

La quetiapina se metaboliza en el hígado mayoritariamente por el CYP3A4. Asimismo, es transformada en menor grado por la enzima CYP2D6, reacciones de desalquilación y diversas reacciones de fase II. La degradación de quetiapina da lugar a muchos metabolitos inactivos, y alguno de ellos activos como el 7-OH-quetiapina, aunque no presenta concentraciones relevantes en plasma. La quetiapina se excreta en un 71% en orina y un 21% en heces, en forma de alguno de sus metabolitos [81,82].

La olanzapina se elimina ampliamente por metabolismo de primer paso, y aproximadamente el 40% de la dosis es metabolizada antes de llegar a la circulación sistémica [83,84]. Se metaboliza ampliamente por glucuronidación directa y por la enzima CYP1A2 y, en menor grado, por la enzima CYP2D6. Los metabolitos más importantes como el 10'-N-glucuronido y el 4'-N-desmetil-olanzapina parecen ser inactivos. Alrededor del 57% de la dosis se excreta en la orina, principalmente como metabolitos, y aproximadamente el 30% aparece en las heces [83,85,86].

La risperidona se metaboliza en un 30-70% en el hígado por la enzima CYP2D6, dando lugar a un metabolito (9-OH-risperidona) de similar potencia terapéutica a la risperidona. Es eliminado mayoritariamente en la orina, en un 40% en forma de fracción activa (risperidona más metabolito activo) [87,88]. La ficha técnica de paliperidona (9-OH-risperidona) indica que a pesar de que los estudios *in vitro* sugieren que tanto las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 metabolizan el 9-OH-risperidona, no existen evidencias de que *in vivo* estas enzimas transformen la 9-OH-risperidona, y la actividad farmacológica de los enantiómeros (+)- y (-)-9-OH-risperidona son cuantitativa y cualitativamente similares.

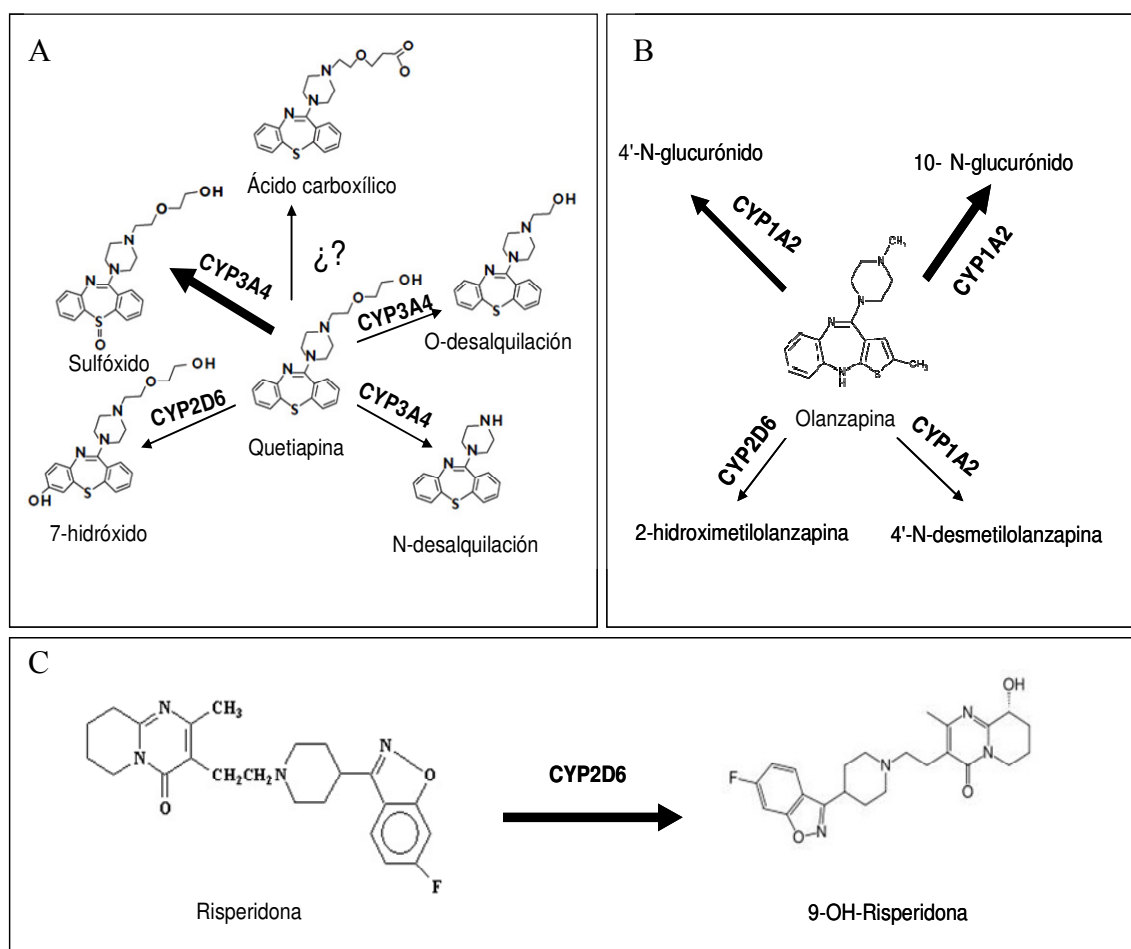


Figura 3. Metabolismo de los fármacos quetiapina, olanzapina y risperidona.

(A) quetiapina (figura modificada de Grimm y colaboradores [89]), (B) olanzapina (figura modificada de Kassahun y colaboradores [86]) y (C) risperidona (figura modificada de Gutiérrez y colaboradores [88]).

4.4 REACCIONES ADVERSAS

El tratamiento con antipsicóticos conlleva efectos indeseados que en ocasiones acarrear problemas como el incumplimiento terapéutico y el rechazo social.

Los efectos adversos más frecuentes son sequedad de boca, problemas de motilidad intestinal y urinarios, sedación y complicaciones cardiovasculares [71].

Los efectos extrapiramidales (EPS) se sitúan entre las reacciones adversas más frecuentes de los antipsicóticos típicos. Éstos consisten en alteraciones del movimiento que se clasifican en agudos (parkinsonismo, acatisia y distonía) y tardíos (distonía y

discinesia tardía). Aunque los antipsicóticos atípicos están asociados a una menor incidencia de EPS, existen diferencias entre los distintos compuestos. Así, la clozapina y la quetiapina tienen una baja tasa de EPS, mientras que la incidencia de EPS en risperidona y olanzapina es mayor y dependiente de la dosis administrada.

La mayoría de los antipsicóticos inhiben la liberación de dopamina mediante el antagonismo de los receptores de dopamina D₂. Como consecuencia de este antagonismo se produce un aumento de la secreción de prolactina, la cual se encuentra inhibida por dopamina. Los antipsicóticos típicos, así como algunos de los atípicos, son antagonistas de alta afinidad de los receptores de dopamina D₂ mientras que gran parte de los antipsicóticos atípicos muestra una afinidad por el DRD₂ que va de moderada a baja. Así, antipsicóticos como risperidona y haloperidol se han asociado a sustanciales elevaciones de prolactina comparados con otros antipsicóticos que promueven una secreción menor como clozapina, olanzapina, quetiapina o aripiprazol [90,91].

Por otra parte, el tratamiento con antipsicóticos se ha asociado con trastornos nutricionales y metabólicos como son diabetes, hiperlipidemias y aumento de peso [92], lo que acarrea el consiguiente riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

En los estudios disponibles en voluntarios sanos con una dosis única de quetiapina de 25 mg/día se han descrito somnolencia, mareos, náuseas y vómitos como las reacciones adversas más frecuentes que en todos los casos desaparecieron espontáneamente [82,93].

En los estudios de dosis única de olanzapina realizados en voluntarios sanos, este fármaco se toleró adecuadamente con reacciones adversas leves o moderadas, y transitorias. Además, la incidencia de los efectos adversos se relacionó con la dosis [84]. En estudios de dosis única de 5 mg se registraron somnolencia, sequedad de boca, astenia y prolongación de los parámetros electrocardiográficos RR y QT [94-96]. En

dichos estudios, casi todos los voluntarios completaron el ensayo, excepto un sujeto que tuvo que ser retirado a causa de hipotensión y bradicardia después de una dosis de 5 mg [96].

Un estudio realizado en voluntarios sanos con una dosis única de 1 mg de risperidona se presentaron reacciones adversas en el 50% de los sujetos, siendo estas leves, principalmente somnolencia en el 30% y mareo, cefalea, euforia, rinitis y dolor torácico en un voluntario cada uno de ellos [88].

5. FARMACOGENÉTICA Y ANTIPSICÓTICOS

5.1 GENES QUE AFECTAN LA FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIPSICÓTICOS

5.1.1 Enzimas metabolizadoras de fármacos

Los fármacos, al igual que otros xenobióticos, sufren una serie de transformaciones químicas en el organismo (metabolismo) con el objetivo de facilitar su eliminación o excreción. Esta transformación se realiza por distintas rutas metabólicas que se clasifican en dos fases o etapas (figura 4). Durante la fase I los fármacos son modificados principalmente por oxidación, reducción e hidrólisis. Estas reacciones son llevadas a cabo por enzimas que se encuentran tanto en el citosol como en el retículo endoplasmático de las células hepáticas; aunque también pueden encontrarse en otros tejidos (células epiteliales del intestino delgado, renales y células del sistema nervioso central).

Los metabolitos generados en la fase I con frecuencia sufren otros procesos de biotransformación como conjugación a moléculas endógenas tales como ácido glucurónico, glutatión, sulfato y aminoácidos generando conjugados (fase II). Este

proceso conlleva un considerable aumento de la hidrosolubilidad y, por lo general, también una disminución de su actividad farmacológica y/o toxicológica.

Ambas fases facilitan la eliminación renal o biliar de los metabolitos (fase III), pero no todos los fármacos necesitan de una transformación de fase I seguida de otra modificación de fase II. El objetivo principal de las reacciones de biotransformación es modificar la hidrofobicidad de un compuesto de manera que se facilite su eliminación y, en ocasiones, este objetivo se alcanza con solo reacciones de fase I, de fase II, o ambas.

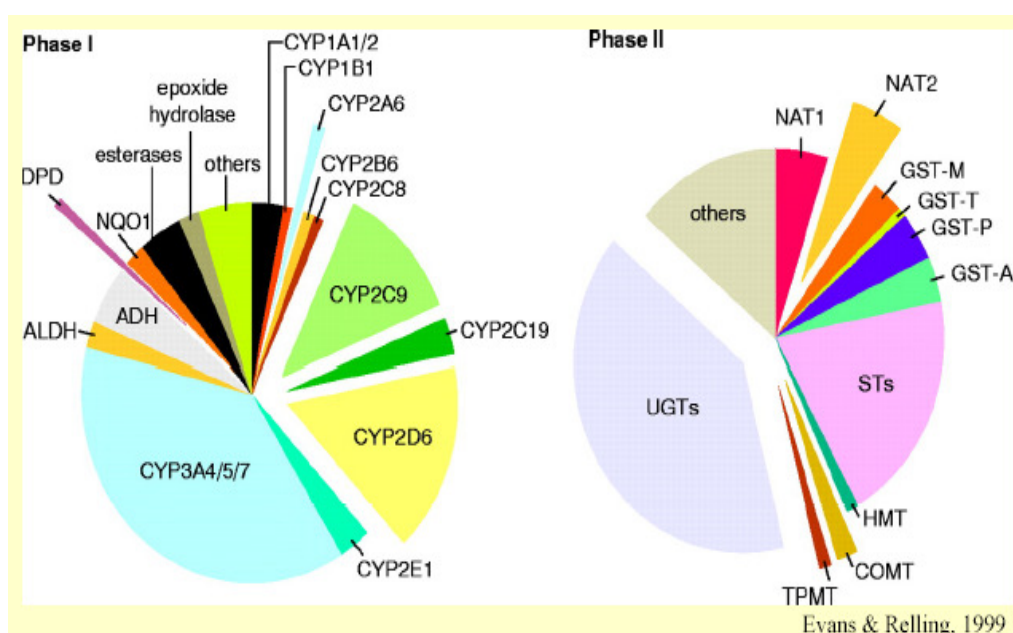


Figura 4. Participación de las enzimas de fase I y II en el metabolismo de los principales fármacos de uso común.

Figura tomada de Evans y Relling, 1999 [97].

5.1.2 El citocromo P-450

Uno de los grupos enzimáticos más importantes dentro del metabolismo de fase I son las mono-oxigenasas. Las mono-oxigenasas utilizan uno de los átomos de oxígeno de la molécula (O_2) para oxidar al xenobiótico mientras que el átomo restante se reduce a agua. Dentro de las mono-oxigenasas se encuentran dos familias enzimáticas, las flavín mono-oxigenasas y las mono-oxigenasas dependientes de citocromo P-450 (CYP).

El complejo enzimático del citocromo P-450 acoge a una superfamilia de proteínas responsables del metabolismo por oxidación tanto de compuestos exógenos (xenobióticos) como de compuestos endógenos [98]. Los CYPs son hemoproteínas que se localizan principalmente en el retículo endoplasmático. La biotransformación del fármaco por los CYPs se produce en varias etapas (figura 5). Primero, el fármaco es incorporado al centro catalítico de la enzima que se encuentra oxidado (Fe^{+3}); en ese momento la reductasa dependiente de NADPH le suministra el electrón necesario para la oxidación del grupo hemo (Fe^{+2}). A continuación, entra una molécula de oxígeno en el centro catalítico de la enzima asociándose al grupo hemo. El electrón del Fe^{+2} es transferido a la molécula de oxígeno. Un segundo electrón, a través del citocromo b_5 , permite reducir parcialmente a la molécula de oxígeno unida que, junto con un H^+ , libera uno de sus átomos en forma de H_2O . El otro átomo de oxígeno, todavía unido al centro catalítico, oxida al fármaco que se libera de la enzima [66].

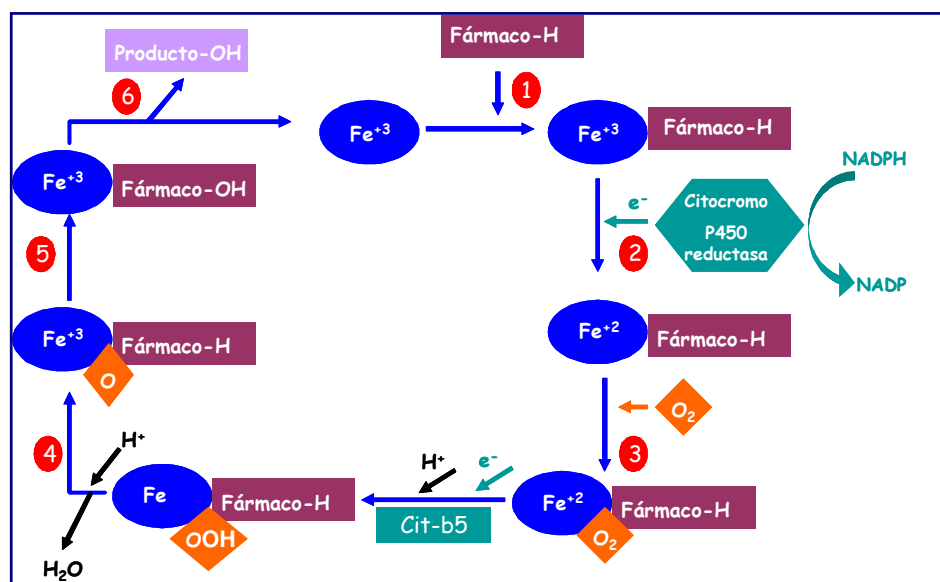


Figura 5. Etapas implicadas en la oxidación de fármacos por enzimas del sistema citocromo P-450.

Modificada del libro “Farmacología Humana” de Flórez J y col, 2008 [72].

El sistema del citocromo P-450 está codificado por 57 genes y 33 pseudogenes que dan lugar a 18 familias de proteínas (idénticas al 40%) y 42 subfamilias (idénticas al 55%) [99,100]. Las isoenzimas de la familia del citocromo P-450 más abundantes en el hígado humano son el CYP3A4 y los CYP2Cs, que constituyen el 30% y el 20% respectivamente del contenido total de citocromo P-450 [101].

La expresión de los CYPs está controlada por distintos factores como genéticos, edad, sexo, procesos inflamatorios, obesidad, neoplasias, y enfermedades hepáticas, tales como esteatosis, cirrosis o tumores hepáticos que modifican su expresión y capacidad funcional. Asimismo, hay que recalcar el efecto inductor del alcohol y de ciertos componentes del humo del tabaco [102-107].

Las enzimas encargadas de la transformación de fármacos pertenecen a las familias 1 a 3, mientras que en el resto de las familias se incluyen enzimas que intervienen en el metabolismo de compuestos endógenos tales como esteroides, ácidos biliares, ácidos grasos, prostaglandinas, leucotrienos, etc. No obstante, algunas de las enzimas incluidas en las tres primeras familias también metabolizan substratos endógenos y viceversa [108,109].

Las enzimas del sistema P-450 implicadas mayoritariamente en el metabolismo de fármacos antidepresivos y antipsicóticos son las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 (tabla 3).

Tabla 3. Enzimas del citocromo P-450 implicadas en el metabolismo de fármacos antidepresivos y antipsicóticos.

Enzima del citocromo P-450	Antidepresivos	Antipsicóticos
CYP1A2	Amitriptilina Nortriptilina Imipramina	Clorpromazina Clozapina Haloperidol Olanzapina
CYP2C9	Sertralina	
CYP2C19	Moclobemida Amitriptilina Sertralina Citalopram Imipramina Sertralina	Clozapina
CYP2D6	Amitriptilina Nortriptilina Imipramina Sertralina Mirtazapina	Clorpromazina Clozapina Haloperidol Olanzapina Risperidona Quetiapina
CYP3A4	Amitriptilina Nortriptilina Citalopram Sertralina Mirtazapina	Quetiapina

Tabla modificada del libro “Farmacología Humana” de Flórez J y col, 2008 [72]

5.1.3 Polimorfismos de enzimas metabolizadoras

La expresión hepática de los CYPs varía interindividualmente como consecuencia de factores genéticos, fisiopatológicos y ambientales [110]. Algunos CYPs presentan polimorfismos que conducen a enzimas que pueden tener alterada su actividad catalítica [100]. La frecuencia de aparición de las isoformas polimórficas varía notablemente entre diferentes grupos étnicos [111]. Los diferentes genotipos pueden traducirse en variaciones significativas del metabolismo de algunos fármacos en determinados individuos y, como consecuencia de ello, pueden observarse alteraciones

de sus parámetros farmacocinéticos, disminución de su eficacia terapéutica y/o un mayor riesgo de aparición de efectos adversos.

La expresión del gen *CYP1A2* se localiza principalmente en el hígado, donde constituye aproximadamente el 10% del contenido total de enzimas del complejo P-450 [101]. La enzima CYP1A2, en comparación con otros CYPs, tiene un papel minoritario en el metabolismo de fármacos debido a que interviene en la oxidación de solo el 5% de los medicamentos de uso común [112,113]. Entre los fármacos que son transformados por CYP1A2 se encuentran paracetamol, teofilina, propranolol, y antipsicóticos como olanzapina y clozapina [112]. Se han descrito distintos polimorfismos en el gen que codifica al CYP1A2; pero sin duda el más estudiado es el CYP1A2*1F que se produce en la posición -164 (C→A) debido a su alta frecuencia en población caucásica (70%) [114]. El genotipo C/C (genotipo silvestre) de este polimorfismo produce una menor inducción enzimática del CYP1A2 que la producida en los portadores del alelo *1F, y ha sido relacionado con la incidencia de discinesia tardía, acontecimiento adverso que se da en el 20-30% de los pacientes tratados con antipsicóticos típicos [115]. Otro polimorfismo estudiado de esta enzima es el alelo *1C que se produce en la región promotora del gen (-3860 G>A) [116]. Su incidencia en la población caucásica es de un 8% [117] y la proteína codificada por este alelo muestra una actividad enzimática reducida [118].

La subfamilia CYP2C está compuesta por cuatro isoformas: CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 y CYP2C19. La enzima CYP2C8 es la principal proteína implicada en el metabolismo de fármacos como paclitaxel, verapamilo, tioglitazona, o ibuprofeno [119]. Los polimorfismos de este gen y su impacto sobre el efecto terapéutico de estos fármacos han empezado a estudiarse recientemente. Los alelos encontrados en población caucásica con mayor frecuencia son los alelos *3 y *4; y con menor

incidencia el alelo *2 [119]. En distintos estudios se han descrito efectos distintos del alelo CYP2C8*3 en el metabolismo de sustratos tales como rosiglitazona, repaglinida, amodiaquina, pioglitazona o paclitaxel. Por ejemplo, CYP2C8*3 muestra una mayor efectividad metabolizando repaglinida, rosiglitazona y pioglitazona en comparación con el alelo silvestre. Por otra parte, CYP2C8*3 es menos efectivo en el metabolismo de amodiaquina y paclitaxel. El alelo *2 ha mostrado un menor metabolismo de amodiaquina y del alelo *4 no se ha descrito diferencias respecto del alelo silvestre para paclitaxel [120,121].

La enzima CYP2C9 representa hasta el 20% del complejo citocromo P-450 en el hígado. El CYP2C9 está implicado en el metabolismo del 10% de los fármacos de uso común como anti-inflamatorios no esteroideos, antidiabéticos orales, anticonvulsivantes y anticoagulantes orales. Los polimorfismos del gen *CYP2C9* han sido estudiados exhaustivamente y se han descrito las consecuencias farmacocinéticas que estos producen tanto en la eficacia farmacológica como en el desarrollo de acontecimientos adversos. Los alelos CYP2C9*2 y *3 son comunes en población caucásica (11% y 7% de frecuencia alélica, respectivamente) y codifican para enzimas con reducida actividad enzimática. La actividad catabólica del alelo *2 es sustrato dependiente, mientras que en fármacos como el ibuprofeno no se observa diferencias entre este alelo y la isoforma silvestre; sin embargo este alelo ha mostrado una menor actividad metabolizando el acenocumarol [122]. La proteína codificada por la variante alélica *3 contiene una leucina en el aminoácido 359 en lugar de una isoleucina, esta posición pertenece al sitio catalítico de la enzima y conlleva una reducción de la actividad enzimática del 10% de la isoforma silvestre [122].

La enzima CYP2C19 está implicada en el metabolismo de fármacos tan relevantes como antidepresivos, antipsicóticos e inhibidores de la bomba de protones.

Dos son los alelos que producen un descenso de la actividad enzimática del CYP2C19; el alelo *2 presente en población caucásica y el alelo *3 muy común entre la población oriental. Los metabolizadores lentos (dos alelos defectivos) representa el 5% de la población caucásica y africana, y alrededor del 20% en asiáticos [123]. El fenotipado y el genotipado de los metabolizadores lentos del CYP2C19 podrían ayudar a adecuar las dosis necesarias para el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones [124]. El genotipo del CYP2C19 también afecta a la farmacocinética de antidepresivos como moclobemida (IMAO), amitriptilina y clomipramina (TC), y sertralina y citalopram (ISRS) [125-129]. También se ha descrito una incidencia mayor a la hora de desarrollar acontecimientos adversos durante el tratamiento con amitriptilina asociado al genotipo de CYP2C19 [130].

En la subfamilia CYP2D se han identificado el gen *CYP2D6* y los pseudogenes *CYP2D7* y *CYP2D8* en el hombre. Se estima que la enzima del citocromo P-450 2D6 está implicada en el metabolismo de alrededor del 25% de los fármacos comercializados; además es especialmente importante su participación en el metabolismo de antidepresivos y antipsicóticos [97,131]. El gen que codifica esta proteína se encuentra localizado en el cromosoma 22q13.1 [132]. La actividad enzimática del CYP2D6 se encuentra afectada por más de 70 variantes del gen que se han descrito hasta el momento [100]. Dependiendo de la actividad enzimática se han descrito cuatro fenotipos distintos: los metabolizadores ultrarrápidos (aquellos con más de dos copias funcionales del gen), metabolizadores normales o extensivos (dos copias funcionales del gen), metabolizadores intermedios (una copia funcional del gen) y metabolizadores lentos (ninguna copia del gen activa).

Entre los alelos del gen *CYP2D6* que producen la inactivación completa de la actividad enzimática hay que destacar el alelo *4, producido por un defecto en el

procesamiento del ARN [133], y el alelo *5 [134] producido por la delección completa del gen lo que imposibilita la producción de proteína. Otros alelos que producen proteína CYP2D6 inactiva son los alelos *3 [135] y *6 [136], debidos a la pérdida de un nucleótido en la posición 2549 y 1707 respectivamente, que produce el cambio del marco de lectura (frameshift), y el alelo *7 en el que se produce un cambio en el aminoácido histidina en la posición 324 por prolina [137]. Otro alelo importante es la variante *9, el gen que contiene esta mutación produce una enzima con menor actividad enzimática debido a la pérdida de la lisina de la posición 281 [138]. De los alelos anteriormente descritos, la variante *4 es la mutación que se da con mayor frecuencia (13-20%) en población caucásica, el resto de los alelos descritos anteriormente se dan con una frecuencia alélica por debajo del 5% [139,140]. Según las frecuencias de los polimorfismos inactivantes descritos anteriormente, se estima que alrededor del 7-10% de los caucásicos de procedencia europea y el 1% de la población oriental son metabolizadores lentos (dos copias inactivas) para sustratos del CYP2D6 [141].

La duplicación del gen *CYP2D6* se produce tanto en las variantes funcionales como no funcionales. Cuando se produce la duplicación de un alelo funcional del gen *CYP2D6* se origina un aumento de la concentración de enzima que conlleva un aumento de la actividad enzimática que se conoce como “metabolismo ultrarrápido”. En la población española alrededor del 7% portan el gen *CYP2D6* duplicado [142].

Como se ha descrito anteriormente, dependiendo del número de copias activas del *CYP2D6* se pueden clasificar a los individuos en cuatro fenotipos los metabolizadores lentos (ML), intermedios (MI), normales (MN) y ultrarrápidos (MU).

Así, se ha descrito en los ML un descenso del aclaramiento superior al 50% en fármacos como la amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina y nortriptilina [65]. Por lo tanto, sería de esperar que al ajustar la dosis de determinados antidepresivos

y antipsicóticos según el genotipo del *CYP2D6* se beneficie a los metabolizadores lentos y ultrarrápidos principalmente.

Sin duda la subfamilia con mayor relevancia en el metabolismo de fármacos es la del CYP3A, que en el hombre está compuesta por cuatro enzimas: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 y CYP3A43. Son enzimas con una alta homología en la secuencia de aminoácidos (>85%) con características funcionales muy similares [143]. El CYP3A4 es el citocromo P-450 más abundante en el hígado, alrededor del 30-40% del total, y también se expresa en la mucosa intestinal [144]. La enzima CYP3A5 es menos abundante que CYP3A4 y se localiza en el hígado, pulmón, riñón, colon, esófago y glándula pituitaria [145,146]. Las CYP3A son inducibles por ciertos fármacos entre los que se encuentran anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), agentes antimicrobianos (rifampicina) y glucocorticoides (dexametasona) [143]. Las cuatro enzimas CYP3A presentan polimorfismos. Se conoce la existencia de más de 20 variantes del gen *CYP3A4*, sin embargo se estima que su contribución a la variabilidad interindividual del enzima es escasa, aunque no se descarta que puedan desempeñar un papel importante en la respuesta atípica a algunos fármacos o la sensibilidad a ciertos carcinógenos [146,147]. En el caso del gen *CYP3A5*, hay un polimorfismo que afecta a su expresión en el hígado y se traduce en una expresión relativamente baja en la mayor parte de la población, en una expresión muy elevada en grupos reducidos o la ausencia de la proteína en otros individuos [148].

La implicación clínica de los polimorfismos de enzimas del sistema enzimático del citocromo P-450 en los fármacos antipsicóticos se ha estudiado principalmente en las enzimas CYP1A2, CYP3A4 y CYP2D6 debido a su relevante papel en el metabolismo de esta clase de fármacos.

Así, el genotipo *1F/*1F del gen *CYP1A2* se ha asociado con una reducción de la concentración en plasma de olanzapina comparada con la determinada en pacientes con genotipos silvestre o heterocigoto del alelo *1F [149]. La enzima CYP1A2 también está implicada en el metabolismo de clorpromazina, el alelo *1F se ha asociado a un riesgo mayor de alargar el intervalo QTc del electrocardiograma [150].

En cambio, en un estudio realizado en voluntarios sanos tras la administración de una sola dosis de olanzapina (7.5 mg) donde se analizaba la influencia de la actividad enzimática de la enzima CYP1A2, calculado como el ratio paraxantina/cafeína no se observó que existiera correlación significativa entre el aclaramiento oral de este fármaco y la actividad del CYP1A2. Asimismo, en el mismo estudio se analizaba la posible influencia de los genotipos del gen *CYP2D6* (clasificados como metabolizadores lentos y metabolizadores extensivos o normales), no encontrando diferencias en los parámetros farmacocinéticos de ambos grupos. Por lo tanto, concluyeron que los polimorfismos de las enzimas CYP1A2 y CYP2D6 no parecían tener un papel relevante en la biotransformación de olanzapina administrada a dosis única [151].

En relación a los estudios farmacogenéticos realizados con risperidona, son varios los que describen la correlación entre el número de copias activas del gen y la concentración en plasma de este fármaco [152-154]. Más recientemente, se ha descrito la posible implicación de los polimorfismos del *CYP3A5* en el metabolismo de risperidona, mostrando que los genotipos de las enzimas CYP2D6 y CYP3A5 afectan a las concentraciones de risperidona y 9-OH-risperidona encontradas en los pacientes [153]. Aunque estos datos no han sido replicados.

5.1.4 Polimorfismos del transportador de fármacos (MDR1)

El gen *ABCB1* (MDR1) codifica para la glicoproteína P. Esta proteína se localiza en la membrana plasmática y su función es expulsar xenobióticos de la célula. La

glicoproteína P juega un papel determinante en la disposición de fármacos, no sólo por su función de transportador sino también por su co-localización con la principal enzima CYP3A4 en el hígado e intestino delgado [155-157]. Además, la glicoproteína P es de especial relevancia en la disposición de fármacos que tienen su acción en el sistema nervioso central, debido a que esta proteína también se encuentra en las células del endotelio que constituyen la barrera hematoencefálica. Distintos estudios han descrito a los fármacos risperidona, sertralina y paroxetina como sustratos de alta afinidad de la glicoproteína P [158-160]. Además, la glicoproteína P muestra una afinidad intermedia por olanzapina [161].

Durante los últimos años se han identificado más de 20 SNPs en el gen *ABCB1*, uno de los polimorfismos más estudiados es la mutación del nucleótido 3435 (C/T) localizada en el exón 26, que no afecta a la secuencia pero que se ha asociado a diferencias en la expresión de la proteína [162]. En dicho estudio realizado en población caucásica, se describió como los sujetos con genotipo C/C mostraban niveles de expresión de glicoproteína P superiores (el doble) que los portadores del genotipo T/T [162]; aunque estos resultados no han sido confirmados en estudios posteriores [163,164].

En relación a la respuesta a fármacos antipsicóticos, un estudio realizado en pacientes esquizofrénicos tratados con olanzapina mostró que los pacientes portadores del alelo T del polimorfismo C4353T de la glicoproteína P tenían menor concentración en plasma de olanzapina y mostraban una reducción de los síntomas positivos. Los autores postulan que sus resultados son consecuencia de una menor actividad de la proteína codificada por el alelo T, y en consecuencia la olanzapina en estos pacientes permanecería durante más tiempo en el sistema nervioso central ejerciendo su efecto terapéutico [165]. Por otra parte, no se ha observado que la concentración en plasma de

risperidona y 9-OH-risperidona se viese afectadas por este polimorfismo de la glicoproteína P [166].

5.2 GENES QUE AFECTAN LA FARMACODINAMIA DE LOS ANTIPSICÓTICOS

Los receptores y transportadores de serotonina y los receptores de dopamina son dianas terapéuticas de los fármacos usados en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas comunes tales como la depresión, la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Se han descrito distintos polimorfismos en los genes que codifican para estas proteínas, así como su posible implicación en la etiología de las enfermedades de carácter neurológico y psiquiátrico [167,168]. La relación que podría haber entre estos polimorfismos y la respuesta a antipsicóticos [169,170] y antidepresivos [171], así como las reacciones adversas derivadas del tratamiento con estos fármacos, han sido uno de los aspectos estudiados con mayor interés dentro del área de la farmacogenética [172-174].

5.2.1 Polimorfismos de los receptores de dopamina

El polimorfismo Taq1A del receptor D₂ de dopamina (DRD₂) se localiza a 10 kb del gen del DRD₂ en la región 3' UTR, por lo que este polimorfismo podría modular o regular la transcripción. En los portadores del alelo A1 se ha descrito una menor densidad de receptores de dopamina D₂ en el estriado [175,176]. Asimismo, el alelo A1 parece estar relacionado con la mayor secreción de prolactina en respuesta a fármacos antidopaminérgicos en mujeres [177,178], y asociado con una mayor susceptibilidad de desarrollar discinesia tardía [179]; aunque posteriores estudios no han podido replicar estos resultados [180-182]. Más recientemente, se ha demostrado una mayor susceptibilidad para desarrollar el síndrome extrapiramidal durante el tratamiento con

antipsicóticos [183], al igual que con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina [184].

La consecuencia funcional del polimorfismo *DRD₃ Msc1*, que causa un cambio de un aminoácido en la posición 9 del receptor de dopamina *D₃*, es todavía desconocida. El aminoácido 9 (serina por glicina) se localiza en el dominio N-terminal extracelular del receptor, lo que podría estar afectando al reconocimiento y/o unión del ligando. La implicación funcional de este cambio en la secuencia aminoacídica ha sido estudiado por Lundstrom y cols, encontrando que el receptor homocigoto Gly/Gly mostraba una mayor afinidad por dopamina que los receptores heterocigotos o silvestres (Ser/Ser). Sin embargo, Lundstrom no encontró diferencias entre los genotipos del gen *DRD₃* cuando comparaba la afinidad de este receptor por otros ligandos [185].

Este polimorfismo se ha asociado principalmente con el desarrollo de desórdenes del movimiento tales como discinesia tardía o acatisia inducida por el tratamiento con antipsicóticos [186-188].

5.2.2 Polimorfismos del receptor 2A de serotonina

El gen del receptor 2A de la serotonina (*5HT_{2A}*) se localiza en el cromosoma 13q14-q21 y es altamente polimórfico. La activación de los receptores 2A localizados en el córtex medio prefrontal y el córtex anterior cingulado median las propiedades alucinógenas de drogas como el LSD; además, la activación de estos receptores en la amígdala parece estar implicada en la respuesta a antidepresivos. Por otra parte, los receptores 2A de serotonina son una de las principales dianas de los antipsicóticos de segunda generación. Por lo tanto, los polimorfismos localizados en el receptor 2A de serotonina podrían alterar la respuesta terapéutica a estos medicamentos.

Uno de los polimorfismos del gen *5HT_{2A}* se sitúa en la posición 102, en la que se pueden dar una timidina o una citosina. Esta mutación no tiene efecto en la secuencia aminoacídica de la proteína; pero se ha asociado a la respuesta a clozapina [169,189]. El cambio T102C está en desequilibrio de ligamiento con otro polimorfismo que se encuentra en la región promotora en la posición -1438 G>A [190,191], lo que podría explicar la menor expresión de receptor encontrada en los portadores del alelo C [192]. Otro de los efectos que se han adjudicado a este polimorfismo es la mayor incidencia de discinesia tardía como consecuencia del tratamiento con antipsicóticos [193,194].

Otro polimorfismo muy estudiado del receptor 2A de serotonina es el que produce el cambio de una histidina por una tirosina en la posición 452, causando *in vitro* una menor activación de la cascada de señales que parten de este receptor [195]. Al igual que el cambio T102C, este polimorfismo también ha sido asociado con la respuesta al tratamiento con clozapina [169,196]. Sin embargo, no se ha podido asociar con el riesgo de desarrollar reacciones adversas tales como discinesia tardía o síndrome extrapiramidal [183,197].

Otras variantes del receptor de serotonina 2A son el cambio de aminoácido treonina por asparagina en la posición 25 del receptor y la mutación silenciosa 516 C>T. Estos polimorfismos parecen no tener implicación en la respuesta a clozapina [169] o en la incidencia de síndrome extrapiramidal durante el tratamiento con antipsicóticos y antidepresivos [183,184].

5.2.3 Polimorfismos del transportador de serotonina

El transportador de serotonina se encarga de regular la concentración de serotonina en el espacio sináptico. Esta proteína es la diana terapéutica de los antidepresivos tricíclicos (TC), los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y los antidepresivos inhibidores selectivos de la

recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN). El gen que codifica el transportador de serotonina (*SLC6A4*) se localiza en el cromosoma 17q11.1-q12. Uno de los polimorfismos más estudiados en el área de la farmacogenética y la psiquiatría es el localizado en el promotor de este gen. Este polimorfismo de longitud consiste en una serie de repeticiones en la región promotora que dan lugar a dos alelos, el alelo “largo” (L) que consiste en 16 repeticiones y el alelo “corto” (S) que está formado por 14 repeticiones. Funcionalmente, se ha descrito que el alelo L tiene mayor actividad transcripcional que el alelo S [198]. Los estudios realizados buscando la asociación entre el genotipo para este polimorfismo y los antidepresivos indican que los portadores del alelo “S” tienen una mayor incidencia de acontecimientos adversos [173,174].

En el intron 2 del gen del transportador de serotonina se localiza otro polimorfismo de longitud, formado por repeticiones en tándem de una secuencia de 16-17 pares de bases [199]. El resultado son tres alelos que contienen 9, 10 y 12 repeticiones. Se ha estudiado la implicación de estas variantes en la etiología de enfermedades psiquiátricas como la depresión [200], el trastorno bipolar [201] o la esquizofrenia [202]; aunque estos resultados no siempre han sido replicados por otros grupos. Recientemente se ha descrito una elevada frecuencia del alelo de 12 repeticiones en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal [203].

5.2.4 Polimorfismos de la Catecol-O-metil-transferasa

La catecol-o-metil-transferasa (COMT), una enzima clave en la ruta de la degradación de las catecolaminas y entre ellas la dopamina. En el gen de la COMT se localizan distintos polimorfismos, pero quizás uno de los más estudiados es el que se localiza en la posición 108 de la proteína produciendo el cambio de una valina (Val) por

una metionina (Met), con una disminución de la actividad enzimática en la COMT codificada por el genotipo Met/Met comparado con el genotipo silvestre [204].

En relación a la influencia de este polimorfismo en la respuesta a antipsicóticos, el genotipo Met/Met se ha asociado a una peor respuesta a neurolépticos convencionales en pacientes con esquizofrenia [205]. Asimismo el genotipo Met/Met se ha asociado a una menor incidencia del desarrollo de algunos acontecimientos adversos producidos por antipsicóticos [206].

5.2.5 Polimorfismos del receptor de Glutamato

Los receptores de glutamato (N-metil-D-aspartato o NMDA) han sido examinados con gran interés en relación a su posible asociación con la esquizofrenia después de que distintos compuestos antagonistas de estos receptores mimetizaran síntomas similares a los de esta enfermedad [207-209]. La búsqueda de marcadores genéticos en estos receptores se ha centrado principalmente en los genes *GRIN1* y *GRIN2B* [210-214]. La asociación de algunos de los polimorfismos de estos genes con la esquizofrenia ha sido descrita en algunos estudios [210,211]; pero no han sido replicados [214].

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

Los fármacos antipsicóticos se caracterizan por mostrar una alta variabilidad individual tanto en la respuesta como en la incidencia de acontecimientos adversos. Los polimorfismos genéticos pueden ser una de las causas principales de la variabilidad observada en los pacientes.

Los estudios previos que examinan el papel de los polimorfismos de enzimas metabolizadoras y sus dianas terapéuticas (descritos durante la introducción), han arrojado resultados contradictorios. Por este motivo, nos planteamos la utilidad de los estudios farmacogenéticos realizados durante los ensayos de fase I a la hora de identificar factores genéticos que puedan influir en la farmacocinética y algunos de los procesos farmacodinámicos de los fármacos antipsicóticos.

OBJETIVOS

1. Describir las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos de las principales proteínas implicadas en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de antipsicóticos en una población caucásica española de voluntarios sanos.
2. Determinar la contribución de los polimorfismos de las enzimas metabolizadoras y de la glicoproteína P a la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos de los antipsicóticos quetiapina, olanzapina y risperidona.
3. Evaluar el papel de las variantes genéticas de enzimas metabolizadoras, de la glicoproteína P, del transportador de serotonina, de la catecol-o-metil-transferasa y de los receptores de neurotransmisores en la secreción de prolactina inducida por quetiapina, olanzapina y risperidona.
4. Analizar la implicación de estos polimorfismos en los efectos que los fármacos antipsicóticos producen sobre los parámetros electrocardiográficos (QTc).
5. Establecer la asociación entre las reacciones adversas registradas durante los ensayos y las variantes alélicas de los genes analizados.
6. Por último, como un objetivo secundario se evaluará en todos los objetivos anteriores el efecto del sexo

MATERIALES Y MÉTODOS

MATERIALES Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO

1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se analizaron un total de 5 ensayos de bioequivalencia realizados durante los años 2002 a 2007 en la Unidad de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa con fármacos antipsicóticos (quetiapina, olanzapina y risperidona). Además, se incluyó un estudio de quetiapina realizado en la Unidad de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital la Paz.

Los voluntarios cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Individuos de ambos sexos, que tras haber recibido información sobre el diseño, los fines del proyecto, los posibles riesgos que de él pueden derivarse y de que en cualquier momento pueden denegar su colaboración, otorgaron por escrito su consentimiento para participar en el estudio.
- Edad comprendida entre 18 y 35 años.
- Sujetos libres de patología orgánica o psíquica.
- Historia clínica y exploración física dentro de la normalidad.
- No presentar anormalidades clínicamente relevantes en los análisis de hematología, bioquímica, serología (VHB, VHC y VIH) y orina.
- Signos vitales y registro electrocardiográfico dentro de la normalidad.

Además, si los voluntarios cumplían uno de los siguientes factores se excluían del estudio:

- Sujetos afectados de patología orgánica o psíquica. Fueron excluidos aquellos voluntarios que presentaban alteraciones clínicamente significativas tras la exploración previa al ingreso en el estudio.
- Sujetos que habían recibido tratamiento farmacológico de prescripción en los últimos 15 días o algún tipo de medicamento en las 48 horas antes de recibir la medicación del estudio.
- Sujetos con índice de Quetelet (Peso/Talla^2 (kg/m^2)) que no estuviera comprendido entre 19 y 30.
- Antecedentes de hipersensibilidad a cualquier fármaco.
- Sospecha de consumo de drogas de abuso.
- Fumador.
- Consumidor diario de alcohol y/o intoxicación etílica aguda en la última semana.
- Haber donado sangre en los 3 últimos meses.
- Participación en algún otro estudio con fármacos en investigación en los 3 meses previos (si el estudio se había realizado con principios activos comercializados en España se consideró un periodo de al menos 1 mes).
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Incapacidad para seguir las instrucciones o colaborar durante el desarrollo del estudio.

1.2. DISEÑO DE LOS ENSAYOS

Todos los estudios analizados tenían un diseño cruzado, abierto, con asignación aleatoria de la secuencia de tratamiento y con dos periodos. En cada periodo del ensayo se administró una de las dos formulaciones estudiadas (test y referencia) en dosis única. El código de cada ensayo, el fármaco estudiado, la dosis empleada, los tiempos de muestreo, los tiempos en los que se realizan la medida de tensión arterial y electrocardiogramas y el tiempo de lavado entre los dos periodos se encuentran recogidas en la tabla 4. Todos los parámetros farmacocinéticos que se analizan en este estudio se calcularon a partir de las concentraciones plasmáticas de los fármacos test y referencia. En todos los estudios la formulación test (genérico) fue bioequivalente a la formulación de referencia (tabla 5).

Tabla 4. Diseño de los ensayos analizados en el estudio farmacogenético.

Código ensayo Dosis (mg)	Fármaco	Tiempos de muestreo (h)	TA y FC (h)	ECG (h)	Periodo lavado (d)
QUETIAPINA-1 25 mg	Seroquel® / Quetiapina EFG	0, 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 y 24	0, 1.5, 5 y 24	0 y 1.5	7
QUETIAPINA-2 25 mg	Seroquel® / Quetiapina EFG	0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.3, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24 y 48	0	0	7
OLANZAPINA-1 5 mg	Zyprexa® / Olanzapina EFG	0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96 y 120	0, 4, 6, 8 y 12	0, 4 y 8	28
OLANZAPINA-2 5 mg	Zyprexa® / Olanzapina EFG	0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96 y 120	0, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 y 120	0, 4 y 8	14
RISPERIDONA-1 1 mg	Risperdal® / Risperidona EFG	0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 y 96	0, 2, 5, 24, 48, 72 y 96	0, 2 y 5	14
RISPERIDONA-2 1 mg	Risperdal® / Risperidona EFG	0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 y 96	0, 2, 5, 24, 48, 72 y 96	0, 2 y 5	14

Tabla 5. Datos de la bioequivalencia de los ensayos incluidos en el estudio.

Parámetros	<i>QUE-1</i>	<i>QUE 2</i>	<i>OLA-1</i>	<i>OLA-2</i>	<i>RIS-1</i>	<i>RIS-1</i> (9-OH-RIS)	<i>RIS-2</i>	<i>RIS-2</i> (9-OH-RIS)
LN (AUC _{0-∞})	97.8 (89.0-107.5)	111.6 (103.1-120.8)	102.5 (97.1-108.0)	102.1 (95.4-108.6)	91.4 (81.7-102.2)	94.1 (89.1-99.4)	91.4 (81.7-102.2)	94.1 (89.1-99.4)
LN (AUC _{0-t})	97.7 (88.6-107.7)	112.2 (103.2-122.1)	102.6 (97.3-108.2)	101.3 (94.6-107.5)	91.5 (81.6-102.5)	94.1 (89.0-99.5)	91.5 (81.6-102.5)	94.1 (89.0-99.5)
LN (C _{max})	103.3 (88.5-120.5)	112.5 (102.5-123.4)	101.0 (94.6-107.8)	107.5 (100-114.5)	90.6 (80.5-102.0)	97.7 (92.1-103.6)	90.6 (80.5-102.0)	97.7 (92.1-103.6)

Cálculo de la bioequivalencia a partir de los datos transformados logarítmicamente del área bajo la curva, concentración máxima y tiempo en el que se alcanza esa concentración (ratio test/referencia e intervalo de confianza al 90%) de los ensayos analizados. En todos los ensayos el fármaco test fue bioequivalente al de referencia porque el IC 90% estaba dentro de los límites 80-125 para el AUC y la Cmax.

1.3. MÉTODO ANALÍTICO

En cada periodo del ensayo los voluntarios ingresaron en ayunas y se les canalizó una vía venosa periférica de la que se extrajo una muestra de sangre en cada uno de los tiempos de muestreo en tubos de poliestireno con EDTA. Se obtuvo el plasma por centrifugación a 3000-3500 rpm durante 10-15 minutos (dependiendo del fármaco). El plasma se separó en dos alícuotas de 2 ml y se guardaron a -80 °C hasta que se enviaron al laboratorio de referencia para la determinación de los niveles de fármaco.

Las concentraciones plasmáticas de cada fármaco se determinaron mediante cromatografía líquida con detección espectrofotométrica de masas en los laboratorios de referencia designados por el promotor del estudio con los siguientes límites de cuantificación: 0.5 ng/ml (quetiapina), 0.4 ng/ml (olanzapina) y 0.1 ng/ml (risperidona y 9-OH-risperidona).

1.4. DATOS DEMOGRÁFICOS

Los datos demográficos (edad, peso, talla e índice de Quetelet) de los voluntarios que participaron en estos ensayos se encuentran recogidos en la tabla 6.

En el estudio de quetiapina (QUE-1) participaron 36 voluntarios (18 hombres y 18 mujeres) de raza caucásica. En el estudio farmacogenético participaron todos los voluntarios excepto el voluntario 35 que no dio su consentimiento para el análisis genético.

En el otro estudio de quetiapina (QUE-2) participaron 48 voluntarios (30 hombres y 18 mujeres) de raza caucásica. En el estudio farmacogenético participaron todos los voluntarios excepto los voluntarios 3, 11, 23 y 45 de los que no se disponía de muestra de ADN.

En uno de los ensayos de olanzapina (OLA-1) participaron 36 voluntarios sanos de ambos sexos (18 hombres y 18 mujeres) y en el otro estudio (OLA-2) participaron 30 voluntarios (15 hombres y 15 mujeres). Todos los voluntarios eran de raza caucásica. En el estudio farmacogenético participaron todos los voluntarios excepto los voluntarios 2, 23 y 29 del estudio OLA-1 y los voluntarios 9, 14 y 24 del estudio OLA-2 que no dieron su consentimiento para el análisis genético.

En los dos ensayos de risperidona (RIS-1 y RIS-2) se midieron las concentraciones de risperidona y de su metabolito (9-OH-risperidona) en los tiempos de muestreo indicados en la tabla 4. En cada ensayo participaron 36 voluntarios sanos de ambos sexos (18 hombres y 18 mujeres), todos de raza caucásica. Todos los voluntarios fueron incluidos en el análisis farmacogenético.

Tabla 6. Datos demográficos (media \pm desviación estándar) de los voluntarios participantes en el estudio farmacogenético.

Ensayo	Sujetos FG	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (m)	IQ (kg/m ²)
QUE-1	35	23.6 \pm 3.4	67.9 \pm 12.3	1.7 \pm 0.1	22.9 \pm 2.8
QUE-2	44	23.5 \pm 3.1	69.6 \pm 9.2	1.7 \pm 0.8	23.1 \pm 2.1
OLA-1	33	23.8 \pm 3.3	64.6 \pm 10.2	1.7 \pm 0.1	22.2 \pm 1.9
OLA-2	27	24.3 \pm 3.3	68.5 \pm 11.3	1.7 \pm 0.1	23.1 \pm 2.5
RIS-1	36	23.4 \pm 2.4	65.2 \pm 11.8	1.6 \pm 0.1	22.6 \pm 2.7
RIS-2	36	23.5 \pm 3.2	68.2 \pm 11.5	1.7 \pm 0.1	22.9 \pm 2.5

2. GENOTIPADO

2.1 MUESTRAS DE ADN

Tanto los estudios de bioequivalencia como el estudio farmacogenético se realizaron con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa y del Hospital La Paz (QUE-2). En el análisis farmacogenético retrospectivo se incluyeron un total de 211 voluntarios. Todos los voluntarios fueron informados del objetivo de este estudio y dieron su consentimiento por escrito específico para el estudio farmacogenético.

Se aisló el ácido desoxirribonucleico (ADN) de cada voluntario a partir de una muestra de sangre de 10 ml recogida en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Las muestras de sangre permanecieron almacenadas a 4 °C hasta un máximo de cinco días antes de su procesamiento. El ADN se purificó usando el kit de extracción “MagNA Pure LC DNA Isolation Kit”[®] (Roche) según las instrucciones del fabricante. La concentración de las muestras se midió en un espectrofotómetro de absorbancia NanoDrop ND-1000[®] y se consideraron óptimas aquellas con una concentración de ADN superior a 40 ng/μl y cuyo ratio de absorbancia 260/280 se encontraba entre 1.7 y 1.9.

2.2 GENOTIPADO MEDIANTE CHIP DE ADN (PHARMACHIP[®])

Los polimorfismos incluidos en el chip de ADN se encuentran recogidos en la tabla 7. La determinación de cada uno de los polimorfismos se llevó a cabo mediante un chip de genotipado comercial (PHARMACHIP[®], Progenika); excepto el polimorfismo Taq1A del receptor de dopamina D₂ (DRD₂) que se realizó mediante PCR a tiempo real (ver sección 2.3).

PHARMAchip® (Progenika) es un chip que permite la determinación de 90 polimorfismos (SNPs y polimorfismos de longitud) localizados en 36 genes involucrados en el metabolismo de fármacos, como enzimas de fase I (citocromo p450) y enzimas de fase II, así como transportadores de fármacos y receptores y transportadores de neurotransmisores (tabla 7).

Para cada muestra a analizar se prepararon 7 reacciones de PCR independientes. Todos los genes excepto el CYP2D6 fueron amplificados en reacciones múltiplex I a V. Para detectar las duplicaciones del gen CYP2D6 en el chip fue necesario realizar una reacción de PCR múltiplex (PCR VI) con una mezcla de cebadores que flanqueaban toda la región codificadora del gen CYP2D6 (4700 pb) y además una secuencia específica que identificaba la existencia de múltiples copias del CYP2D6 (amplicon de 3500 pb). Igualmente, pero con distintos cebadores y en una reacción separada, se realiza otra PCR múltiplex (PCR VII) para la amplificación del CYP2D6 y un producto específico de delección. En ambas PCRs la co-amplificación de todo el gen CYP2D6 sirvió para la determinación del haplotipo, pero también como control positivo de amplificación.

Todas las PCRs fueron realizadas bajo las mismas condiciones: 10 ciclos: 94°C 10 s, 60°C 30 s, 68°C 5 min; 25 ciclos: 94°C 15 s, 60°C 30 s, 66°C 5 min + 5 s/ciclo, en un termociclador Gene Amp® PCR System 9700 (Applied Biosystems).

Después los productos amplificados se mezclaron y se fragmentaron a la vez por acción de la enzima ADNasa I con lo que se obtienen fragmentos con tamaños menores de 50 nucleótidos. Estos fragmentos se marcan, a continuación, con biotina en su extremo terminal 3' mediante la acción de una transferasa terminal. Los fragmentos de ADN marcados con biotina se añaden a un tampón de hibridación al que además se

añade una solución de oligonucleótidos biotinilados que sirven como control de hibridación.

Posteriormente, esta solución se hibridó con sondas alelo-específicas complementarias a las secuencia a analizar, impresas en un portaobjetos de vidrio modificado químicamente con grupos aminosilano (chip), y se reveló con un colorante fluorescente (Cy3) conjugado con estreptavidina. La hibridación fue llevada a cabo en una estación automática (Tecan). Para la determinación de cada polimorfismo se emplean sondas específicas de cada alelo marcadas con fluorescencia y fijadas a un soporte de cristal. La longitud de cada una de las sondas varía entre 19 y 27 nucleótidos, incluyéndose en la zona central de ésta el polimorfismo, por lo que la hibridación entre el ADN del sujeto de estudio y la sonda es de alta especificidad. Además, como medida de seguridad se realizaron varios replicados de cada sonda y en cada experimento se incluyeron controles positivos validados por secuenciación y controles negativos.

Finalmente el chip fue escaneado en un InnoScan® 700 Microarray Scanner (Innopsys) y los datos de intensidad traducidos a los genotipos correspondientes a cada gen mediante el uso del software desarrollado por Progenika. El análisis de los polimorfismos de longitud (VNTRs) fue realizado fuera del chip mediante una reacción de PCR múltiplex en las que se mezclan los cebadores marcados con fluorescencia (FAM) y que flanqueaban toda la región de interés del SLC6A4 y los del UGT1A1. Los tamaños de los amplicones obtenidos de la amplificación se analizaron posteriormente mediante un análisis de fragmentos en un secuenciador automático (3100 Genetic Analyzer; Applied Biosystems).

El genotipado por el chip de ADN se llevó a cabo por la empresa que lo comercializa, Progenika, en el parque tecnológico de Vizcaya. La validez y fiabilidad de los resultados obtenidos usando este chip han sido confirmadas por otros grupos [215].

La figura 6 ilustra un esquema de las distintas etapas utilizadas en el proceso de genotipado.

En el análisis estadístico se tendrán en cuenta los polimorfismos de los genes que puedan estar implicados en el metabolismo (citocromo P450 y UGT1A1), transporte o distribución (MDR1) y mecanismo de acción (SLC6A4, DRD3, GRIN2B, HTR2A y COMT) de antipsicóticos. En total se analizarán 75 polimorfismos del chip de ADN.

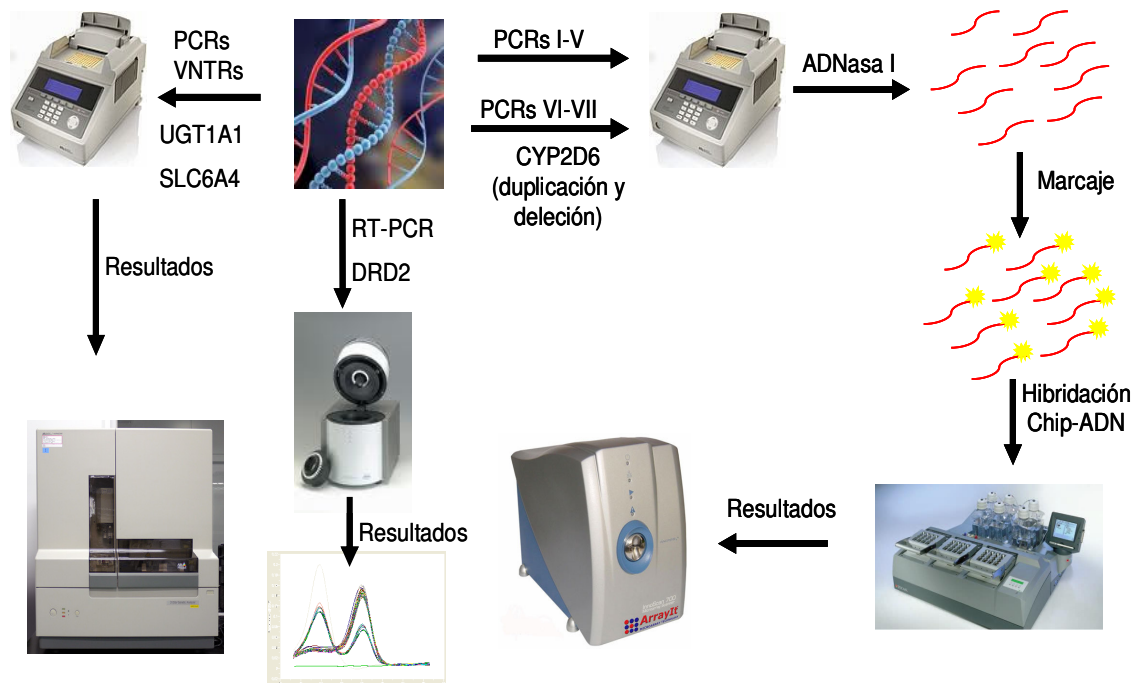


Figura 6. Esquema del proceso de genotipado mediante el chip de ADN y PCR.

Tabla 7. Listado de genes y polimorfismos analizados en el PHARMachip® (Progenika).

CITOCROMO P 450		RECEPTORES	
GEN	ALELOS ANALIZADOS	GEN	ALELOS ANALIZADOS
CYP1A1	*1, *2B, *2C	ADRB1	Arg389Gly
CYP1A2	*1, *1C, *1F, *7, *11	ADRB2	Arg16Gly Gln27Glu
CYP2B6	G516T	AGTR1	A1166C
CYP2C19	*1, *2, *3, *4, *5, *7, *8, *9, *10	BDKRB2	C-58T
CYP2C8	*1, *2, *3, *4		
CYP2C9	*1, *2, *3, *4, *5, *6	DRD3	Ser9Gly
CYP2D6	*1, *2, *3, *4, *5 (DELECIÓN), *6, *7, *8, *9, *10, *11, *14A, *14B, *15, *17, *19, *20, *25, *26, *29, *30, *31, *35, *40, *41, DUPLICACIÓN *1XN, *2XN, *4XN, *10XN, *17XN, *35XN, *41XN	GRIN2B	C2664T
CYP3A4	*1, *1B	HTR2A	His452Tyr T102C
CYP3A5	*1, *3, *6, *8, *9, *10		
FASE II		VARIOS	
GEN	ALELOS ANALIZADOS	GEN	ALELOS ANALIZADOS
GSTM1	Presente/Nulo	ADD1	Gly460Trp
GSTM3	*A, *B	AGT	Met235Thr
GSTP1	*A, *B	BCHE	Asp70Gly Ala539Thr
GSTT1	Presente/Nulo	COMT	Val108Met
NAT2	*4, *5A, *5B, *5C, *6A, *6B, *7A, *7B, *12A, *12B, *13, *14A, *14B	DPYD	IVS14+1 G>A
TPMT	*1, *2, *3A, *3B, *3C, *3D	ERCC2	Lys751Gln
UGT1A1	*1, *28	IL10	G-1082A
TRANSPORTADORES		MTHFR	C677T
GEN	ALELOS ANALIZADOS	TNF	G-308A
MDR1	C3435T	TYMS	DELECIÓN 3'-UTR 6 pb
SLC6A4	DELECIÓN 44 pb	VKORC1	G-1639A
		XRCC1	Arg399Gln

Los genes y polimorfismos seleccionados en este estudio, por su adecuación a los fármacos analizados, aparecen resaltados en **negrita**.

2.3 GENOTIPADO DEL RECEPTOR D₂ DE DOPAMINA

Se realizó una PCR a tiempo real para detectar el polimorfismo Taq1A del receptor D₂ de dopamina. Se utilizaron cebadores y sondas fluorescentes de hibridación

(tabla 8) en un termociclador LightCycler[®] 4.0 (Roche). Estas sondas son oligonucleótidos que hibridan en la muestra de DNA, una marcada con fluoresceína en su extremo 3' terminal (fluoróforo donador) y la otra marcada en su extremo 5' con LCR-640[®] (fluoróforo aceptor) con el extremo 3'-hidroxilo bloqueado con un fosfato para evitar su extensión. Las sondas se localizan en la misma cadena sin solapar con los cebadores, cubriendo la secuencia en la que se encuentra la mutación. La detección de la mutación se produce por el fenómeno de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET), que se produce por la excitación de la fluoresceína cuya longitud de onda de emisión solapa con la de excitación del fluoróforo LCR-640[®] [216]. Las curvas de disociación se basan en la aplicación de un gradiente de temperaturas creciente después de la PCR para monitorizar la cinética de disociación de los fragmentos amplificados que han hibridado con las sondas. El híbrido formado entre sonda y ADN de tipo silvestre tendrá una estabilidad mayor que el formado entre la sonda y el ADN mutado, puesto que en este caso la complementariedad no es absoluta. La mayor estabilidad de la unión entre la sonda y el ADN silvestre se reflejará en una temperatura de disociación o melting (T_m) superior. Las diferencias en la temperatura de disociación de los híbridos nos permitirá discriminar perfectamente entre el ADN de tipo silvestre y el de tipo mutado (figura 7).

La mezcla de PCR de volumen final 10 µl estaba compuesta por 1 x de tampón de PCR, 2.5 mM de MgCl₂, 200 µM de dNTPs, 0.5 µg de BSA, 0.25 µM de los cebadores, 0.15 µM de cada sonda (tabla 8) y 1 U de Taq polimerasa (AmpliTaq DNA Polimerase[®], Applied Biosystem) y 50 ng de ADN. El programa de PCR consistió en una desnaturalización de 1 min a 95 °C, una amplificación de 40 ciclos (1 s a 95 °C, 10 s a 58 °C y 15 s a 72 °C) y para finalizar una curva de disociación con una rampa de 1 °C/s.

Tabla 8. Secuencia de los oligonucleótidos y las sondas utilizadas en la determinación del polimorfismo Taq1A del receptor D2 de dopamina.

Cebador / Sonda	Secuencia 5'→3'
Cebador directo	TggCTTAGAACCAACCAgAgT
Cebador reverso	ACCTTCCTgAgTgTCATCAACC
Sonda Taq1A S ¹	gCCTgCCTCgACCAgCAC-FL
Sonda Taq1A A ²	5LCR-640-TTgAggATggCTgTgTTgCCCTTgAgg

¹Sonda marcada con fluoresceína (FL) en su extremo 3' terminal. ² Sonda marcada en su extremo 5' con LC Red 640 (5LCR-640).

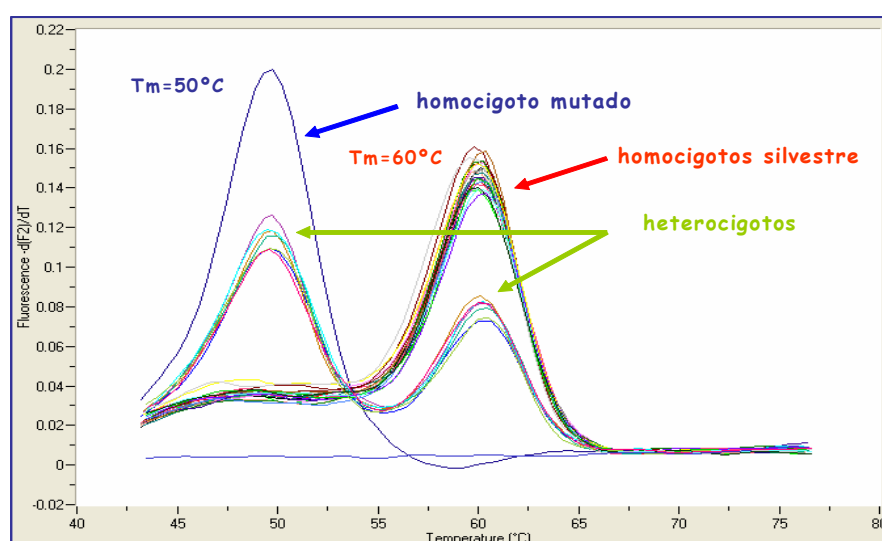


Figura 7. Ejemplo del análisis de polimorfismos (SNPs) mediante curvas de disociación.

Las diferencias en la temperatura de las curvas de disociación permite discriminar entre el genotipo silvestre y mutado.

3. CALCULO DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon a partir de los datos de concentración en plasma de cada fármaco en los distintos tiempos de muestreo, mediante el programa WinNonlin Professional, Version 2.0. Pharsight Corporation, USA; mediante el modelo no compartimental.

La concentración máxima (C_{max}) del fármaco se obtuvo directamente del gráfico concentración-tiempo (figura 8). El área bajo la curva desde el momento de la administración hasta infinito ($AUC_{0-\infty}$) se calculó mediante la suma del AUC hasta el último punto de muestreo (AUC_{0-t}) calculada mediante la regla trapezoidal, y el área residual (C_t/k_e), siendo C_t la concentración en plasma en el último punto de muestreo y k_e la constante de eliminación aparente estimada por regresión lineal logística a partir de los puntos correspondientes a la fase de eliminación del fármaco. La vida media ($t_{1/2}$) se calculó dividiendo 0.693 entre la k_e .

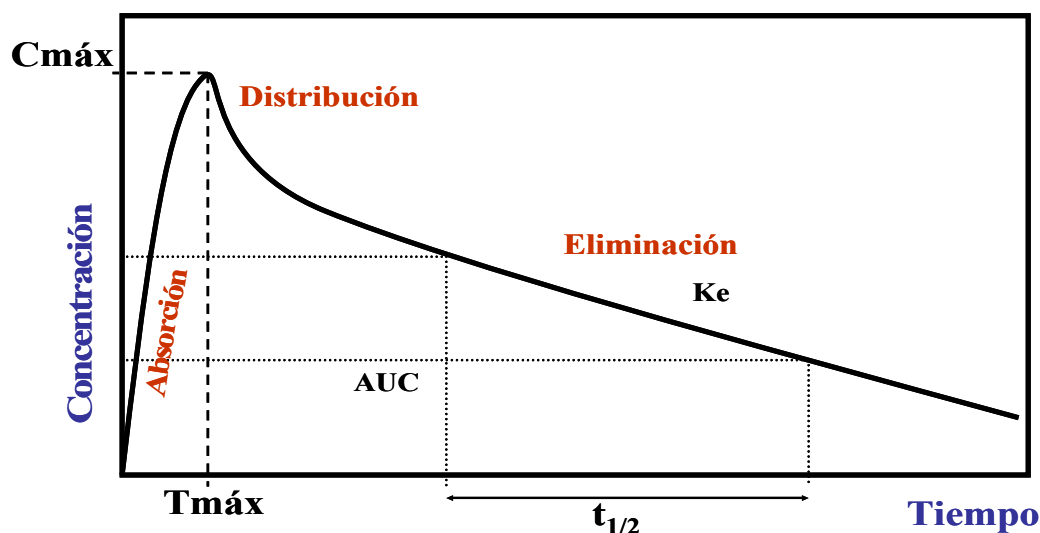


Figura 8. Gráfico concentración de fármaco vs. tiempo.

En el gráfico aparecen representados los parámetros farmacocinéticos más relevantes. En el análisis farmacocinético de este estudio se han seleccionado como variables la concentración máxima (C_{max}), el área bajo la curva ($AUC_{0-\infty}$) y la vida media ($t_{1/2}$).

4. DETERMINACIÓN DE PROLACTINA EN PLASMA

La concentración de prolactina en las muestras de plasma procedentes de los ensayos QUE-1, OLA-1, OLA-2 y RIS-1 se determinó mediante quimiluminiscencia (ADVIA Centaur® Immunoassay System, Bayer HealthCare) en los laboratorios Unilabs (Madrid).

En el ensayo QUE-1 se determinó la concentración de prolactina a las 0, 1, 2, 4, 6 y 12 h tras recibir una dosis de quetiapina 25 mg. En los ensayos OLA-1 y OLA-2 se midieron los niveles de prolactina basales y a las 2, 4, 5, 6, 8, y 12 horas tras la administración de 5 mg de olanzapina. En el ensayo RIS-1 se determinó la concentración de prolactina en condición basal y a las 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, y 12 horas tras 1 mg de risperidona.

Se calcularon los parámetros área bajo la curva y concentración máxima de prolactina después de restar a cada punto de muestreo la concentración de prolactina basal (iAUC e iCmax) usando el programa WinNonlin Professional, Version 2.0. Pharsight Corporation, USA, tal y como se ha explicado para los parámetros farmacocinéticos.

5. PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS: QTc

Se realizaron medidas de las constantes vitales (TAS, TAD y Fc) y electrocardiogramas (PQ, QRS y QTc) en condiciones básales y a los tiempos descritos en la tabla 4 para cada ensayo. Los cambios registrados en estos parámetros en la población de voluntarios sanos tras la administración de una dosis única de quetiapina, olanzapina o risperidona son pequeños y de escasa repercusión, por lo que se decidió analizar solo las variaciones en el QTc.

Los parámetros electrocardiográficos fueron calculados automáticamente por el electrocardiograma (ESAOTE P800). Como variable indicadora del cambio en el QTc se calculó el ratio entre el QTc 1.5h/basal en el ensayo de quetiapina, 4h/basal, 8h/ basal y 4h/8h en los ensayos de olanzapina; y 2h/basal, 5h/basal y 5h/2h para los ensayos de risperidona. No se incluyeron los datos de QTc del ensayo de QUE-2.

6. RECOGIDA Y CLASIFICACIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS

ADVERSOS

Al inicio de cada visita y coincidiendo con todas las extracciones de sangre se preguntó a los participantes sobre la posible aparición de cualquier acontecimiento adverso (AA) mediante una pregunta abierta. También se recogieron los acontecimientos adversos descritos espontáneamente por los voluntarios. Cada acontecimiento adverso se describió temporalmente, así como si estos acontecimientos necesitaron de tratamiento. La relación de causalidad de los acontecimientos adversos se estableció de acuerdo a los siguientes criterios [217]:

- Probable: el AA puede considerarse probablemente relacionado con la medicación si tiene una relación temporal firme con la administración del fármaco en estudio, es un efecto conocido con ese fármaco y es poco probable o significativamente menos probable que sea producido por otra causa.
- Posible: el AA puede considerarse posiblemente relacionado con la medicación si tiene una relación temporal firme con la administración del fármaco en estudio, y la relación con una etiología alternativa es igual o menos probable que la posible relación con el producto en estudio.

- Improbable: puede considerarse que la relación del AA con el fármaco es improbable si tiene poca o ninguna relación temporal con la administración del fármaco en estudio, y/o existe una etiología alternativa más probable.
- No relacionado: el AA puede considerarse que no está relacionado con la medicación del estudio si se debe a una enfermedad subyacente o concurrente o es el efecto de otro fármaco, y no existe relación temporal congruente con la administración del fármaco en estudio.

La gravedad fue definida como se especifica a continuación:

- Leve: se experimentan molestias que no interfieren con la actividad cotidiana.
- Moderado: suficiente incomodidad para reducir o afectar la actividad cotidiana
- Grave: incapacidad para trabajar o realizar la actividad cotidiana. En general se consideraron acontecimientos adversos graves y/o amenazantes para la vida todos los siguientes:
 - un acontecimiento que causa el fallecimiento del voluntario o paciente,
 - un acontecimiento que amenaza la vida del voluntario o paciente,
 - un acontecimiento que requiera hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente,
 - un acontecimiento que causa invalidez o incapacidad permanente o significativa,
 - una sobredosis accidental o voluntaria,
 - un acontecimiento que ponga en evidencia una anomalía congénita o una malformación de nacimiento y los procesos malignos,

- un acontecimiento médico importante, entendiendo como tal todo acontecimiento que precisa de un tratamiento intensivo urgente.

Solo se consideraron en el análisis farmacogenético los acontecimientos adversos con relación de causalidad posible y probable (reacciones adversas). En el análisis estadístico se consideró que los voluntarios desarrollaban una misma reacción solo una sola vez, independientemente de que esa reacción se produjera en uno o dos periodos.

Una vez recopiladas las reacciones adversas se clasificaron siguiendo las directrices marcadas en la ficha técnica del fármaco en:

- Trastornos del sistema nervioso (neurológicos): cefalea, mareo y somnolencia.
- Trastornos psiquiátricos: anedonia, pesadillas, dificultad de concentración, irritabilidad, insomnio y espasmos de piernas.
- Trastornos gastrointestinales: sequedad de boca, vómito, diarrea, dolor abdominal y polidipsia.
- Trastornos cardiovasculares: prolongación del QTc, síncope e hipotensión.
- Trastornos genitourinarios: disminución de la libido y dismenorrea.
- Trastornos generales: astenia, cansancio, malestar y fiebre.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En la figura 9 se resumen las etapas del análisis estadístico de los datos genéticos, farmacocinéticos, farmacodinámicos (prolactina y ECG) y reacciones adversas de los 6 ensayos incluidos en este estudio.

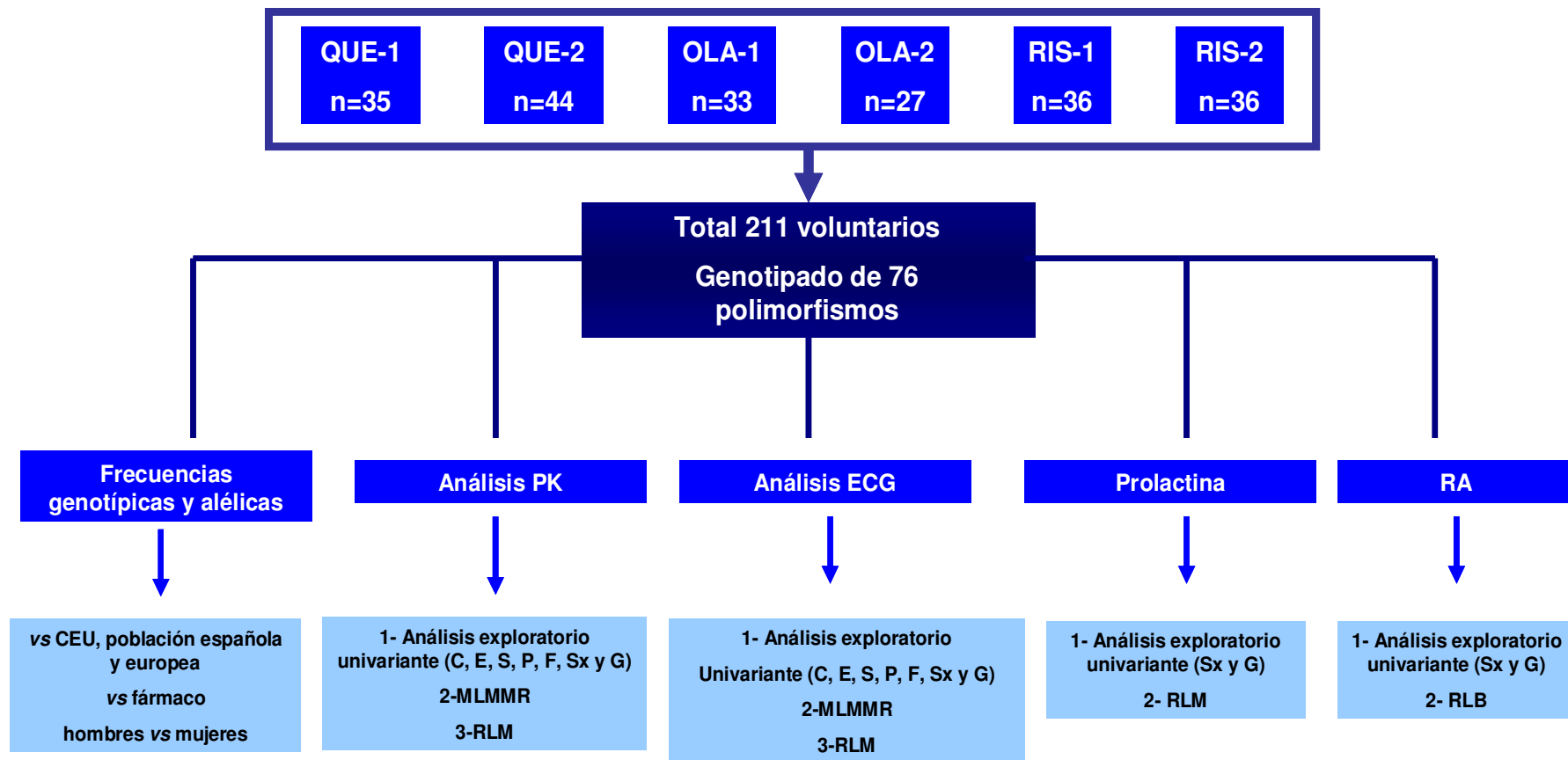


Figura 9. Esquema de los distintos análisis estadísticos.

CEU: población de origen europeo residente en Utah utilizada en el proyecto Hapmap. C: centro. E: estudio. Sx: sexo. P: periodo. F: formulación. S: secuencia. G: genotipo. MLMMR: modelo lineal mixto para muestras repetidas. RLM: regresión lineal multivariante. RLB: regresión logística binaria.

7.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO GENÉTICO

Se realizó el cálculo de las frecuencias relativas genotípicas y alélicas de la población total de individuos mediante el programa estadístico SPSS 15.0. Se realizaron los siguientes análisis:

1. Se analizó el cumplimiento del equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW). El EHW establece que en una población suficientemente grande, en la que los apareamientos se producen al azar (panmícticos) y que no se encuentra sometida a mutación, selección o migración, las frecuencias alélicas (p y q) y genotípicas (p^2 , $2pq$ y q^2) se mantienen constantes de una generación a otra, una vez alcanzado un estado de equilibrio, que en loci autosómicos se alcanza tras una generación. Expresado en términos algebraicos el EHW implica que la suma de las frecuencias alélicas ($p + q = 1$) y genotípicas ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$) es igual a uno. La detección de las desviaciones del EHW se realizó mediante la comparación de las frecuencias observadas y esperadas mediante la prueba estadística Chi-cuadrado con un test de bondad de ajuste (χ^2 con test exacto de Fisher).
2. Comparación de las frecuencias genotípicas y alélicas observadas en nuestra población con las descritas en otras poblaciones española y europeas. Se determinó la existencia de diferencias significativas aplicando la prueba χ^2 .
3. Comparación de las frecuencias genotípicas observadas en cada uno de los fármacos. Se determinó si había diferencias en la distribución genotípica de la población de cada fármaco aplicando la prueba χ^2 .

Comparación de las frecuencias genotípicas observadas en cada sexo. Se determinó si había diferencias entre sexos en la distribución genotípica aplicando la prueba χ^2 .

Además, las enzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8 y CYP2C9 se clasificaron en “fenotipos” según la funcionalidad de sus alelos descritos en la página web de

clasificación y nomenclatura de las enzimas CYP450 [100]. Así los genotipos del enzima CYP1A2 se clasificaron en:

- MN (“metabolismo normal“) portadores del genotipo silvestre *1/*1
- MIN (metabolismo inducible) portadores del alelo *1F
- ML (metabolismo lento) portadores del alelo *1C con actividad enzimática disminuida, en esta categoría se incluyeron a todos los heterocigotos portadores del alelo *1C

El gen CYP2C19 se clasificó en tres “fenotipos”: MN (metabolismo normal), MI (portadores de un alelo defectivo) y ML (portadores de dos copias defectivas).

En cuanto al gen CYP2C9 se clasificaron en tres “fenotipos”, los MI portadores del alelo *2 con actividad media, los ML portadores del alelo *3 que presenta actividad enzimática nula (se incluyó a los portadores heterocigotos) y por último, los voluntarios MN portadores del genotipo silvestre (*1/*1).

Asimismo, los distintos genotipos de la enzima CYP2C8 se clasificaron en 4 grupos: genotipo silvestre, portadores del alelo *2, *3 (en homocigosis y heterocigosis) y *4.

Debido a los numerosos genotipos observados en el CYP2D6, se utilizó la clasificación descrita por Gaedigk y cols [218], en la cual se puntúa cada alelo de un individuo según su actividad enzimática (tabla 9), después se suma la puntuación de ambos alelos (índice de actividad enzimática o IAE) y se codifica cada genotipo en cuatro fenotipos: ML (ninguna copia funcional, IAE=0), MI (una copia funcional, IAE=0.5-1), MN (dos copias funcionales, IAE=1.5-2) y MU (metabolismo ultrarrápido, más de dos copias funcionales o IAE>2).

Tabla 9. Clasificación funcional de los alelos del gen *CYP2D6*: índice de actividad enzimática (IAE).

Valor asignado al alelo	Alelo
0	*3, *4, *4xN, *5, *6, *7, *8, *11, *14 ^a , *14B, *15, *16, *19, *20, *36, *40, *42, *56B
0.5	*9, *10, *17, *29, *41
1	*1, *2, *35, *10xN, *17xN, *41xN
2	*1xN, *2xN, *35xN

Clasificación descrita por Gaedigk y cols [218].

Los fenotipos también se sometieron al análisis estadístico (puntos 3 y 4) descrito arriba.

7.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO FARMACOCINÉTICO

Las variables farmacocinéticas dependientes que se analizaron en los 6 ensayos fueron la C_{max} (ng/ml) y AUC_{0-∞} (ng*h/ml) ajustadas por mg de dosis recibida por kg de peso corporal medido en cada periodo [C_{max}_(D/P) (ng/ml/mg/kg) y AUC_{0-∞}_(D/P) (ng*h/ml/mg/kg)] y la t_{1/2} (h). Además, en los ensayos de risperidona se analizaron los mismos parámetros para el metabolito de la risperidona (9-OH-risperidona) y de la molécula total activa (risperidona + 9-OH-risperidona) debido a la actividad farmacológica del 9-OH-risperidona similar a la risperidona.

Los parámetros farmacocinéticos se encuentran expresados como media e intervalo de confianza al 95% (IC 95%) como medidas de tendencia central y dispersión respectivamente. Se representaron en diagramas de barras de error (media e IC 95%) para comparar sexos, y en diagramas de cajas (mediana y recorrido intercuartílico) para comparar entre los distintos genotipos de cada polimorfismo analizado.

Para determinar si el sexo o los polimorfismos analizados modulaban los distintos parámetros farmacocinéticos, se les aplicó un test paramétrico o no

paramétrico de comparación de medias, dependiendo de su distribución. Se consideraron diferencias significativas aquellas con $p \leq 0.05$.

Para evaluar el efecto de las variables significativas del primer paso en la farmacocinética de los distintos fármacos se utilizó la aproximación estadística descrita por Chen y col [219] con la adición del centro (quetiapina), ensayo, formulación, secuencia, sexo y genotipo al modelo lineal mixto para muestras repetidas (MLMMR) que se realizó con el programa SPSS (versión 15.0).

Para realizar el MLMMR los parámetros farmacocinéticos, $C_{max_}(D/P)$, $AUC_{0-\infty_}(D/P)$ y $t_{1/2}$, se transformaron logarítmicamente para satisfacer el supuesto de normalidad de la variable dependiente.

Los factores incluidos en el modelo fueron centro (solo en quetiapina), estudio, formulación, periodo, secuencia, sexo y genotipo como efecto fijo, y se analizó la relación entre el genotipo y las distintas variables dependientes (sujeto [secuencia*genotipo/fenotipo]) y se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Los valores de las variables farmacocinéticas predichas por el MLMMR se expresaron como media e intervalo de confianza al 95%. A continuación, se analizó la interacción entre el sexo y los polimorfismos que mostraban significación en el apartado anterior (sujeto [secuencia*genotipo*sexo]).

En aquellos parámetros PK en los que se observó diferencias en más de un polimorfismo, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante para determinar la influencia de cada uno de los factores.

7.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL ECG

Las variables dependientes que se analizaron en los 5 ensayos (no se incluyeron los datos del ECG del ensayo QUE-2) se encuentran recogidas en el apartado 5 de esta

sección (materiales y métodos). Para determinar si el sexo o los polimorfismos analizados modulaban los cambios observados en el QTc, se les aplicó un test paramétrico o no paramétrico de comparación de medias, dependiendo de su distribución. Se consideraron diferencias significativas aquellas con $p \leq 0.05$.

Para evaluar el efecto de las variables significativas del paso anterior en las variables dependientes se utilizó la aproximación estadística MLMMR. Se transformaron logarítmicamente todas las variables dependientes para satisfacer el supuesto de normalidad de la variable dependiente. Los factores incluidos en el modelo fueron estudio (con los fármacos olanzapina y risperidona), formulación, periodo, secuencia, sexo y genotipo como efecto fijo, y se analizó la relación entre el genotipo y las distintas variables dependientes (sujeto [secuencia*genotipo/fenotipo]) y se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Los valores de las variables farmacocinéticas predichas por el MLMMR se expresaron como media e intervalo de confianza al 95%. A continuación, se analizó la interacción entre el sexo y los polimorfismos que mostraban significación en el apartado anterior (sujeto [secuencia*genotipo*sexo]).

En aquellos estudios en los que se observó diferencias en más de un polimorfismo, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante para determinar la influencia de cada uno de los factores.

7.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PROLACTINA

Se utilizó como variables dependientes los parámetros área bajo la curva y concentración máxima de prolactina después de restar a cada punto de muestreo la concentración de prolactina basal (iAUC e iCmax), usando el programa WinNonlin Professional, Version 2.0. Pharsight Corporation, USA.

Con objeto de evaluar si el sexo o los polimorfismos analizados modulaban la secreción de prolactina inducida por antipsicóticos, se les aplicó un test paramétrico o no paramétrico de comparación de medias, dependiendo de su distribución. Se consideraron diferencias significativas aquellas con $p \leq 0.05$. La concentración de prolactina basal (iAUC e iCmax) se encuentran expresados como media y desviación estándar, como medidas de tendencia central y dispersión respectivamente. Se representaron en diagramas de barras para comparar entre sexos y genotipos.

Las variables significativas del análisis univariante se incluyeron en un análisis de regresión lineal multivariante por pasos sucesivos (RLM) que se realizó con el programa SPSS (version 15.0).

7.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Se consideraron en el análisis estadístico las reacciones adversas desarrolladas solo una vez, independientemente de que esta reacción se produjera en uno o en los dos periodos en el mismo voluntario

Para determinar la influencia del fármaco, sexo y los genotipos se realizó una prueba χ^2 . Los resultados se expresaron como número de RA o porcentaje sobre el total de voluntarios con ese sexo, genotipo o fármaco. Aquellos factores que mostraron diferencias significativas ($p \leq 0.05$) se incluyeron en el análisis de regresión logística binaria (RLB) que se realizó con el programa SPSS (version 15.0).

RESULTADOS

RESULTADOS

1. FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS

1.1 FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS

Las frecuencias genotípicas de la población de voluntarios de los 6 ensayos analizados se encuentran enumeradas en la tabla 10.

Todos los genotipos cumplían el equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$). Algunos individuos no se genotiparon satisfactoriamente en uno o varios polimorfismos, por lo que el tamaño muestral es de 211 a 204 a pesar de contar con una población inicial de 211. En cuanto al genotipado del polimorfismo Taq1A del DRD₂, solo se dispuso de muestra suficiente para genotipar a 161 voluntarios.

Las frecuencias alélicas de los distintos polimorfismos analizados se encuentran recogidas en la figura 10 (*CYPs*) y 11 (*UGT1A1*, *MDR1*, *SLC6A4* y los receptores de neurotransmisores).

Los genotipos de todos los polimorfismos analizados para cada voluntario se encuentran recogidos en el ANEXO I.

Tabla 10. Frecuencias genotípicas observadas en la población de voluntarios.

Genotipos	N	Frecuencia
CYP1A1 (*1, *2B/C) N=211		
*1/*1	192	0.91
*1/*2	18	0.09
*2/*2	1	0.01
CYP1A2 (*1, *1C, *1F, *7, *11) N=207		
*1/*1	13	0.06
*1/*1C	1	0.0
*1/*1F	85	0.41
*1C/*1F	6	0.03
*1F/*1F	102	0.5
CYP2B6 (G516T) N=211		
G/G	102	0.48
G/T	82	0.39
T/T	27	0.13
CYP2C19 (*1, *2, *3, *4, *5, *7, *8, *9, *10) N=211		
*1/*1	153	0.72
*1/*2	51	0.24
*1/*4	1	0.01
*2/*2	4	0.02
*2/*4	2	0.01
CYP2C8 (*1, *2, *3, *4) N=211		
*1/*1	140	0.66
*1/*3	44	0.20
*1/*4	14	0.07
*3/*4	6	0.03
*1/*2	3	0.02
*2/*3	1	0.005
*3/*3	2	0.01
*4/*4	1	0.005
CYP2C9 (*1, *2, *3, *4, *5, *6) N=211		
*1/*1	133	0.63
*1/*2	45	0.21
*1/*3	27	0.13
*2/*3	3	0.015
*2/*2	1	0.005
*3/*6	1	0.005
*3/*3	1	0.005

Tabla 10. Continuación.

Genotipos	N	Frecuencia
CYP2D6 (*1, *2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *11,*14A, *14B, *15, *17, *19, *20, *25, *29, *30, *31, *35, *40, *41, duplicación *1XN, *2XN, *4XN, *10XN, *17XN, *35XN, *41XN) N=204		
*1/*1	31	0.15
*1/*2	16	0.08
*1/*10	4	0.02
*1/*3	2	0.01
*1/*35	18	0.09
*1/*4	30	0.15
*1/*41	9	0.04
*10/*41	1	0.005
*2/*2	8	0.04
*2/*5	4	0.02
*2/*9	5	0.03
*3/*41	1	0.005
*35/*35	2	0.01
*4/*35	4	0.02
*4/*4	6	0.03
*4/*5	4	0.02
*5/*35	1	0.005
*1/*6	2	0.01
*1/*9	4	0.02
*1XN/*2	3	0.015
*2/*10	2	0.01
*2/*7	1	0.005
*2/*35	5	0.03
*2/*4	4	0.02
*2/*41	3	0.015
*2XN/*41	2	0.01
*4/*41	9	0.04
*41/*41	3	0.015
*9/*41	2	0.01
*1/*2XN	2	0.01
*1XN/*1	1	0.005
*2XN/*2	1	0.005
*1XN/*41	2	0.01
*1XN/*4	1	0.005
*2XN/*4	1	0.005
*1/*5	2	0.01
*2/*3	1	0.005
*2/*6	1	0.005
*4/*6	1	0.005
*4/*9	1	0.005
*6/*35	1	0.005
*2XN/*35	1	0.005
*4/*6	1	0.005
*5/*41	1	0.005

Tabla 10. Continuación.

Genotipos	N	Frecuencia
CYP3A4 (*1, *1B) N=209		
*1/*1	187	0.89
*1/*1B	22	0.11
CYP3A5 (*1, *3, *6, *8, *9, *10) N=211		
*1/*3	35	0.16
*3/*3	173	0.82
*1/*1	1	0.01
*3/*6	2	0.01
UGT1A1 (*1, *28) N=206		
*1/*1	100	0.49
*1/*28	93	0.45
*28/*28	13	0.06
MDR1 (C3435T) N=211		
C/C	53	0.25
C/T	117	0.55
T/T	41	0.19
SLC6A4 (Inserción (L)/Delección (S) 44bp) N=206		
L/L	50	0.24
L/S	91	0.44
S/S	65	0.32
DRD3 Ser9Gly N=211		
Gly/Gly	32	0.15
Gly/Ser	101	0.48
Ser/Ser	78	0.37
GRIN2B (C2664T) N=211		
C/C	121	0.57
C/T	77	0.36
T/T	13	0.06
5HT2A (His452Tyr) N=211		
His/His	164	77.8
His/Tyr	47	22.2
Tyr/Tyr	0	0.0
5HT2A (T102C) N=211		
C/C	63	0.3
C/T	104	0.5
T/T	44	0.2
COMT (Val108Met) N=211		
Val/Val	57	0.27
Val/Met	101	0.48
Met/Met	53	0.25
DRD2 (Taq1A) N=161		
A1/A1	10	0.6
A1/A2	60	0.37
A2/A2	91	0.57

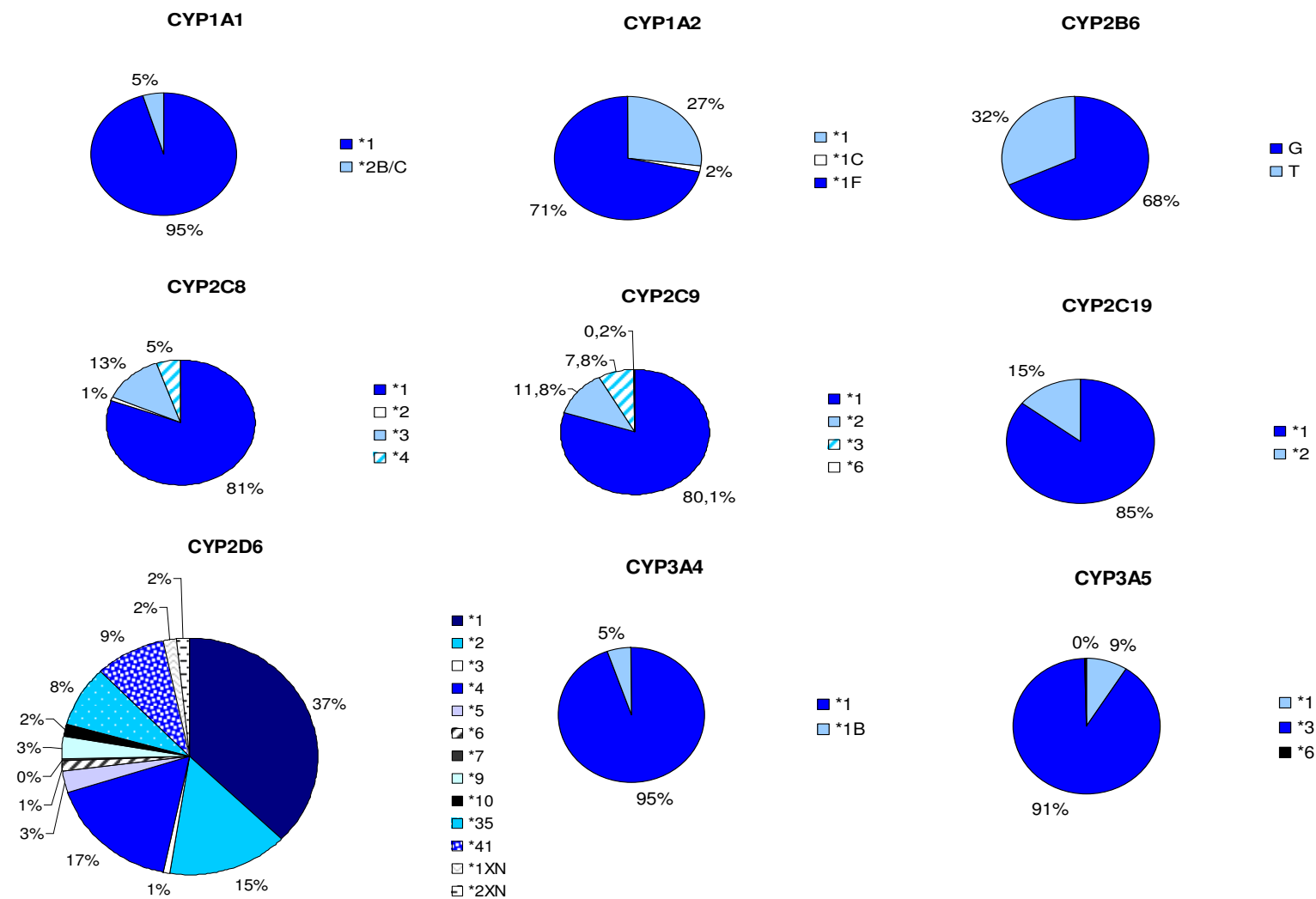


Figura 10. Frecuencias alélicas de las enzimas metabolizadoras del citocromo P-450 en la población de voluntarios sanos.

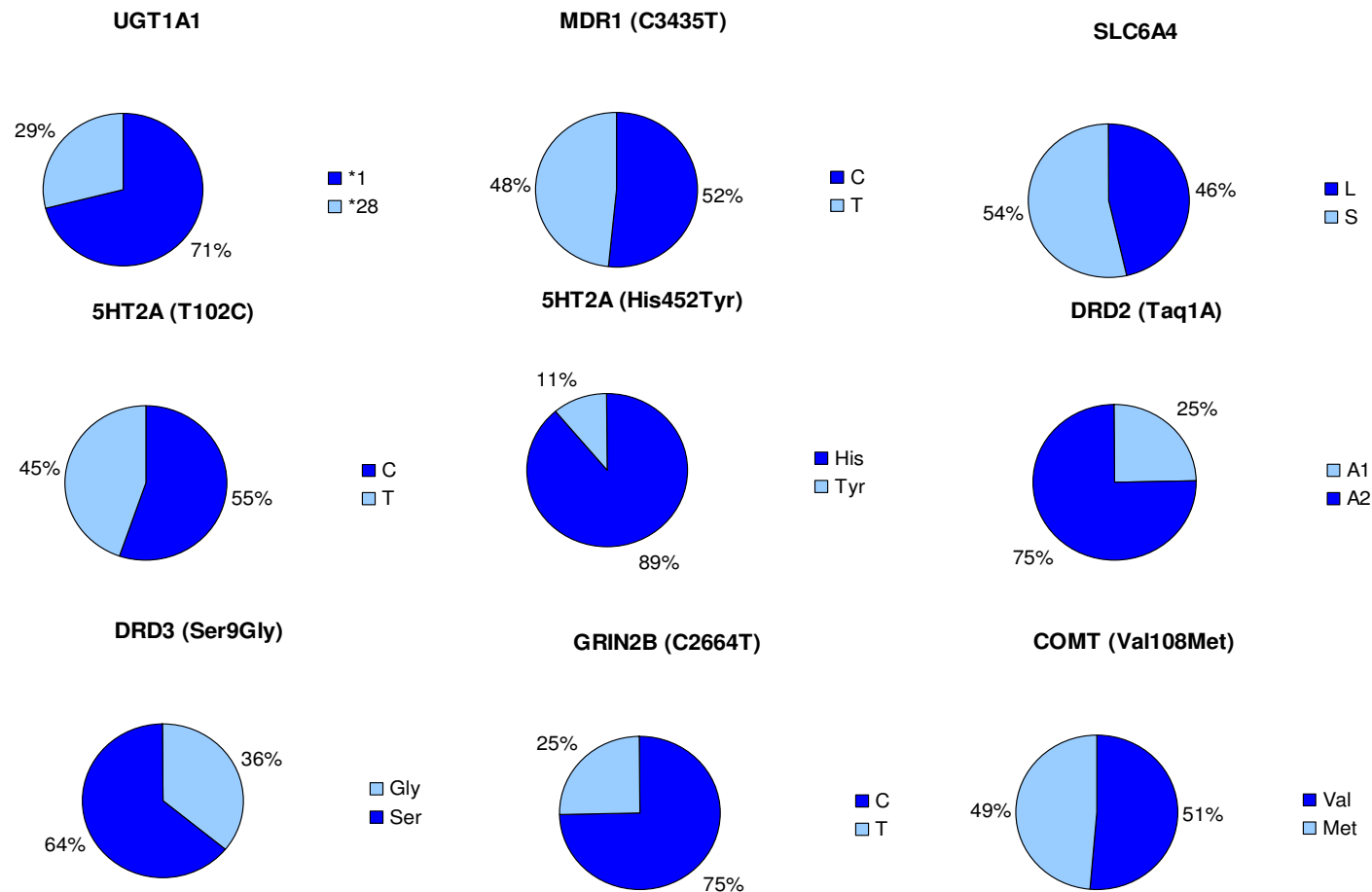


Figura 11. Frecuencias alélicas de la enzima metabolizadora UGT1A1, de la glicoproteína P (MDR1), del transportador y receptor 2A de serotonina (SLC6A4 y 5HT2A respectivamente), de los receptores D₂ y D₃ de dopamina (DRD₂ y DRD₃), de la subunidad GRIN2B del receptor NMDA y de la enzima COMT.

Como se ha descrito en la sección de materiales y métodos, los distintos genotipos de la enzima del CYP2D6 se agruparon en fenotipos según la actividad enzimática anteriormente descrita [100,218]. Los genotipos de las enzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8 y CYP2C9 también se agruparon en “fenotipos”. La incidencia de cada fenotipo en nuestra población de voluntarios sanos se encuentra recogida en la tabla 11.

Tabla 11. Frecuencias de los genotipos de las enzimas CYPs clasificadas en fenotipos.

Genotipo	Fenotipo	N	Frecuencia		
CYP1A2					
*1/*1	MN	13	0.06		
*1/*1C-*1C/*1C-*1C/*1F	ML	7	0.04		
*1/*1F-*1F/*1F	MIN	187	0.90		
Total		207			
CYP2C19					
*1/*1	MN	153	0.72		
*1/*2-*1/*4	MI	52	0.25		
*2/*2 -*2/*4	ML	6	0.03		
Total		211			
CYP2C8					
*1/*1	*1/*1	140	0.66		
*1/*3-*3/*4-*2/*3-*3/*3	*3	53	0.25		
*1/*2	*2	3	0.01		
*1/*4-*4/*4	*4	15	0.08		
Total		211			
CYP2C9					
*1/*1	MN	133	0.63		
*1/*2-*2/*2	MI	46	0.22		
*1/*3-*2/*3-*3/*6-*3/*3	ML	32	0.15		
Total		211			
CYP2D6 Genotipo	IAE	N	Fenotipo	N	Frecuencia
*4/*4 - *4/*5-*4/*6	0	12	ML	12	0.06
*3/*41 - *4/*41 - *10/*41- *5/*41	0,5	13	MI	78	0.38
*1/*10 - *1/*3 - *1/*4 - *1/*6 - *2/*4 - *2/*5 - *2/*10 - *4/*35 - *5/*35 - *9/*41 - *41/*41	1	65			
*1/*41 -*1/*9 - *2/*9 - *2/*17 *2/*41	1,5	20			
*1/*1 - *1/*2 - *1/*35 - *2/*2 - *2/*35 - *2/*5 - *35/*35	2	82			
*2xN/*41	2,5	4	MU	12	0.06
*1xN/*2 - *2xN/*35	3	8			

Genotipos que conforman los fenotipos de las enzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8 y CYP2C9 e índice de actividad enzimática (IAE) y fenotipos del CYP2D6. Los distintos genotipos se clasificaron en los siguientes fenotipos: MN (metabolizador normal), ML (metabolizador lento), MIN (metabolismo inducible), MI (metabolizador intermedio) y MU (metabolizador ultrarrápido).

1.2 COMPARACIÓN CON OTRAS POBLACIONES CAUCÁSICAS EUROPEAS Y ESPAÑOLAS

A continuación, se compararon las frecuencias alélicas observadas en nuestra población de voluntarios sanos, con las descritas en otras poblaciones. En la tabla 12 se encuentran recogidas las frecuencias alélicas descritas para la población caucásica de origen europeo estudiadas en el proyecto internacional de genotipado Hapmap (población CEU) [220], y los datos de otras poblaciones europeas y españolas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias descritas anteriormente y las observadas en nuestros voluntarios sanos, excepto en tres de los polimorfismos analizados: CYP1A2*1C, CYP2D6*2 y el alelo S del *SLC6A4* ($p < 0.05$). El alelo CYP1A2*1C apenas se encontró en nuestra población, sin embargo la frecuencia descrita para la población CEU es cercana al 8% ($p < 0.05$). Asimismo, la presencia del haplotipo CYP2D6*2 se daba en el 15% de nuestra población de voluntarios, mientras que la frecuencia descrita en la población CEU del Hapmap y en población española es del 40% ($p < 0.05$). Por último el alelo S de la región promotora del transportador de serotonina tenía una frecuencia mucho mayor en nuestros voluntarios (54%) que la descrita en otras poblaciones europeas y españolas (37 y 46% respectivamente).

Tabla 12. Comparación de las frecuencias alélicas observadas en la población de voluntarios sanos y otras poblaciones caucásicas de origen europeo y españolas.

Gen/ Polimorfismo	Alelo	CEU	OP	VS	χ^2	Referencias
CYP1A1						
rs1048943	*2	0.083	0.08	0.05	ns	[220] [117]
CYP1A2						
rs2069514	*1C	0.081	0.01/0.01	0.02	*	[220] [221] [222]
rs762551	*1F	0.692	0.67/0.32	0.71	ns	[220] [222] [221]
CYP2B6						
rs3745274	516G	0.250		0.32	ns	[220]
CYP2C8						
rs11572103	*2	0	0.02	0.01	ns	[220] [223]
rs10509681	*3	0.137	0.17/0.11	0.13	ns	[220] [224] [223]
rs1058930	*4	0.032	0.07	0.05	ns	[220] [223]
CYP2C9						
rs1799853	*2	0.104	0.19	0.12	ns	[220] [224]
rs1057910	*3	0.058	0.10	0.08	ns	[220] [224]
rs9332131	*6	ND	ND	0.002	-	[220]
CYP2C19						
rs4244285	*2	0.15	0.11/0.15	0.15	ns	[220] [225] [47]
rs4986893	*3	0	0	0	ns	[220]

CEU: población caucásica de origen europeo estudiada en el Hapmap. OP: otras poblaciones caucásicas, europeas y españolas. VS: voluntarios sanos incluidos en este estudio. χ^2 : prueba estadística chi-cuadrado. Referencias bibliográficas donde se describe las frecuencias alélicas de las poblaciones CEU y OP. ND: frecuencia alélica no descrita. Diferencias no significativas (ns).

* indica diferencias significativas ($p < 0.05$).

Tabla 12. Continuación.

Gen/ Polimorfismo	Alelo	CEU	OP	VS	χ^2	Referencias
CYP2D6						
rs16947	*2	0.402	0.40	0.15	*	[220] [139]
rs35742686	*3	0.025	0.001	0.01	ns	[220] [139]
rs3892097	*4	0.242	0.14	0.16	ns	[220] [139]
delección	*5		0.03	0.03	ns	[139]
rs5030655	*6	0.005	0.001	0.01	ns	[220] [139]
rs5030867	*7	0.00		0.00		[220]
rs28371720	*9	ND	0.002	0.03	ns	[220] [139]
rs1065852	*10	ND	0.002	0.02	ns	[220] [139]
	*35			0.08		
rs28371725	*41	0.097		0.09	ns	[220]
duplicación	*1XN		0.04	0.02		
duplicación	*2XN			0.02		[139]
CYP3A4						
rs2740574	*1B	0.025	0.04/0.05	0.05	ns	[220] [226] [227]
CYP3A5						
rs776746	*3	0.94	0.91	0.9	ns	[220] [226]
rs10264272	*6	0	0	0	ns	[220] [226]
Fenotipos CYP2D6		OP		VS	χ^2	Referencias
MU		0.08/0.06/0.08		0.06	ns	[139] [228] [229]
MN		0.53/0.52/ 0.53		0.50	ns	[139,228] [229]
MI		0.35/0.33/ 0.35		0.38	ns	[139] [228] [229]
ML		0.03/0.08/0.03		0.06	ns	[139] [228] [229]

CEU: población caucásica de origen europeo estudiada en el Hapmap. OP: otras poblaciones caucásicas, europeas y españolas. VS: voluntarios sanos incluidos en este estudio. χ^2 : prueba estadística chi-cuadrado. Referencias bibliográficas donde se describe las frecuencias alélicas de las poblaciones CEU y OP. ND: frecuencia alélica no descrita. Diferencias no significativas (ns). * indica diferencias significativas ($p < 0.05$).

Tabla 12. Continuación.

Gen/ Polimorfismos	Alelo	CEU	OP	VS	χ^2	Referencias
UGT1A1						
rs8175347	*28	-	0.39	0,29	ns	[220] [230]
MDR1						
rs1045642	3435T	0,466	0.48	0,48	ns	[220] [231]
SLC6A4						
L/S	S		0.37/0.46	0.54	*/ ns	[232] [233]
5HTR2A						
rs6314	452Tyr	0.07	0.07	0.11	ns	[220] [232]
rs6313	102T	0.45	0.41/0.46	0.45	ns	[220] [232] [234]
DRD2						
rs1800497	Taq1A-A1	0.225	0.20/0.32/0.30	0.25	ns	[232] [235] [176]
DRD3						
rs6280	9Gly	0.35	0.35/0.32	0.36	ns	[232] [236]
GRIN2B						
rs1806201	2664T	0.21	0.30	0.25	ns	[237]
COMT						
rs4680	108Met	0.51		0.49	ns	[220]

CEU: población caucásica de origen europeo estudiada en el Hapmap. OP: otras poblaciones caucásicas, europeas y españolas. VS: voluntarios sanos incluidos en este estudio. χ^2 : prueba estadística chi-cuadrado. Referencias bibliográficas donde se describe las frecuencias alélicas de las poblaciones CEU y OP. ND: frecuencia alélica no descrita. Diferencias no significativas (ns). * indica diferencias significativas ($p < 0.05$).

1.3 DISTRIBUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS ENTRE FÁRMACOS

Los voluntarios mostraron frecuencias genotípicas prácticamente iguales en los distintos grupos de fármacos; excepto en el gen CYP2C8 y DRD₃ (Chi-cuadrado, $p < 0.05$). El genotipo *1/*2 (4%) del CYP2C8 sólo se encontró entre los voluntarios que recibieron risperidona. Por otra parte, los voluntarios de olanzapina mostraron el genotipo *1/*3 en una frecuencia superior (28%) a la encontrada en quetiapina (22%) o risperidona (14%). Por último, el genotipo *3/*4 se encontró en el 6% de los

voluntarios de quetiapina mientras que en risperidona se observó un 1% y no se encontró en el grupo de voluntarios que recibieron olanzapina.

También, se observó que el genotipo Gly/Gly (24%) del receptor de D₃ de dopamina era más frecuente en los voluntarios que recibieron quetiapina que en los que participaron en ensayos con olanzapina (8%) o risperidona (11%). Las frecuencias genotípicas observadas en cada ensayo se encuentran recogidas en la tabla 13.

Tabla 13. Frecuencias genotípicas observadas en cada fármaco.

Genotipos	Quetiapina		Olanzapina		Risperidona		χ^2
	N	F	N	F	N	F	
CYP1A1 N=211							
*1/*1	72	0.91	54	0.90	66	0.92	ns
*1/*2	6	0.08	6	0.10	6	0.08	
*2/*2	1	0.01	-	-	-	-	
Total	79		60		72		
CYP1A2 N=207							
*1/*1	5	0.06	4	0.07	4	0.06	ns
*1/*1C	1	0.02	-	-	-	-	
*1/*1F	35	0.45	24	0.41	26	0.36	
*1C/*1F	1	0.02	4	0.07	1	0.01	
*1F/*1F	35	0.45	26	0.45	41	0.57	
Total	77		58		72		
CYP2B6 N=211							
G/G	39	0.50	27	0.45	36	0.50	ns
G/T	26	0.34	27	0.45	29	0.40	
T/T	14	0.06	6	0.10	7	0.10	
Total	77		60		72		
CYP2C19 N=211							
*1/*1	53	0.67	48	0.80	52	0.72	ns
*1/*2	22	0.28	12	0.20	17	0.24	
*1/*4	1	0.01	-	-	-	-	
*2/*2	2	0.03	-	-	2	0.03	
*2/*4	1	0.01	-	-	1	0.01	
Total	79		60		72		
CYP2C8 N=211							
*1/*1	53	0.67	37	0.62	50	0.7	0.04
*1/*2	-	-	-	-	3	0.04	
*1/*3	17	0.22	17	0.28	10	0.14	
*1/*4	4	0.05	4	0.07	6	0.08	
*2/*3	-	-	-	-	1	0.01	
*3/*3	-	-	2	0.3	-	-	
*3/*4	5	0.06	-	-	1	0.01	
*4/*4	-	-	-	-	1	0.01	
Total	79		60		72		

Tabla 13. Continuación.

Genotipos	Quetiapina		Olanzapina		Risperidona		χ²
	N	F	N	F	N	F	
CYP2C9 N=211							
*1/*1	47	0.60	33	0.55	53	0.74	ns
*1/*2	21	0.26	16	0.27	8	0.11	
*1/*3	8	0.10	9	0.14	10	0.14	
*2/*2	-	-	1	0.02	-	-	
*2/*3	3	0.04	-	-	-	-	
*3/*3	-	-	-	-	1	0.01	
*3/*6	-	-	1	0.02	-	-	
Total	79		60		72		
IAE CYP2D6 N=204							
0	5	0.06	2	0.04	5	0.07	ns
0.5	5	0.06	4	0.07	4	0.06	
1	24	0.32	18	0.31	23	0.33	
1.5	8	0.10	7	0.12	5	0.07	
2	31	0.40	24	0.42	27	0.39	
2.5	2	0.03	1	0.02	1	0.01	
3	2	0.03	1	0.02	5	0.07	
Total	77		57		70		
CYP3A4 N=209							
*1/*1	66	0.85	57	0.95	64	0.89	ns
*1/*1B	11	0.15	3	0.05	8	0.11	
Total	77		60		72		
CYP3A5 N=211							
*1/*3	14	0.18	6	0.10	15	0.21	ns
*3/*3	64	0.81	53	0.88	56	0.78	
*1/*1	-	-	1	0.01	-	-	
*3/*6	1	0.01	-	-	1	0.01	
Total	79		60		72		
UGT1A1 N=206							
*1/*1	41	0.52	25	0.45	34	0.47	ns
*1/*28	29	0.37	28	0.50	36	0.50	
*28/*28	8	0.11	3	0.05	2	0.03	
Total	78		56		72		
MDR1 N=211							
C/C	19	0.26	16	0.27	18	0.25	ns
C/T	45	0.56	31	0.52	41	0.57	
T/T	15	0.18	13	0.21	13	0.18	
Total	79		60		72		
SLC6A4 N=206							
L/L	25	0.32	10	0.18	15	0.21	ns
L/S	31	0.40	28	0.50	32	0.44	
S/S	22	0.28	18	0.32	25	0.35	
Total	78		56		72		

Tabla 13. Continuación.

Genotipos	Quetiapina		Olanzapina		Risperidona		χ^2
	N	F	N	F	N	F	
DRD3 N=211							
Gly/Gly	19	0.24	5	0.08	8	0.11	0.02
Gly/Ser	37	0.47	25	0.42	39	0.54	
Ser/Ser	23	0.29	30	0.50	25	0.35	
Total	79		60		72		
GRIN2B N=211							
C/C	44	0.56	36	0.60	41	0.57	ns
C/T	29	0.37	22	0.37	26	0.36	
T/T	6	0.07	2	0.03	5	0.07	
Total	79		60		72		
5HT2A His452Tyr N=211							
His/His	61	0.77	49	0.82	54	0.75	ns
His/Tyr	18	0.23	11	0.18	18	0.25	
Total	79		60		72		
5HT2A 102C/T N=211							
C/C	22	0.28	19	0.32	22	0.30	ns
C/T	39	0.50	26	0.43	39	0.55	
T/T	18	0.22	15	0.25	11	0.15	
Total	79		60		72		
COMT Val108Met N=211							
Val/Val	16	0.20	13	0.22	24	0.33	ns
Val/Met	40	0.60	33	0.55	28	0.39	
Met/Met	16	0.20	14	0.23	20	0.28	
Total	79		60		72		
DRD2 Taq1A N=161							
A1/A1	1	3	5	8.6	4	5.7	ns
A1/A2	15	45.5	18	31	27	38.6	
A2/A2	17	51.5	35	60.4	39	55.7	
Total	33	100	58	100	70	100	

La distribución de los fenotipos de las enzimas metabolizadoras de fármacos mostró algunas diferencias, principalmente en el CYP2C8 y CYP2C9 (figura 12). Los voluntarios que participaron en los estudios de risperidona tenían una frecuencia significativamente menor del fenotipo *3 del gen CYP2C8 (17%) que la encontrada en los ensayos de quetiapina (28%) y olanzapina (32%). Asimismo, solo un 11% de los voluntarios de risperidona eran MI para el CYP2C9, mientras que el porcentaje de este fenotipo era de un 27 y 28% en los ensayos de quetiapina y olanzapina respectivamente (Chi-cuadrado, $p < 0.05$).

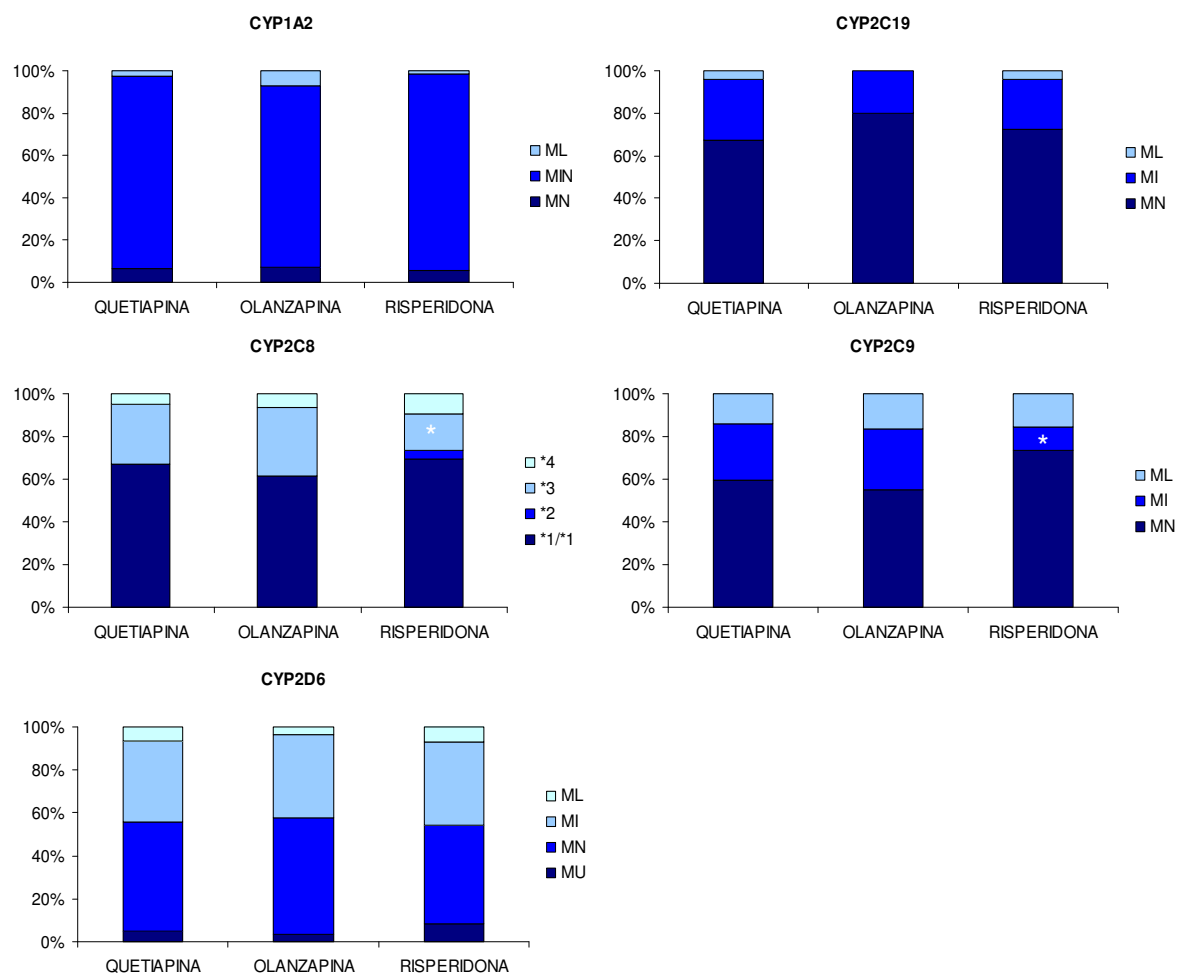


Figura 12. Frecuencias de los fenotipos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (CYPs) agrupados según el antipsicótico administrado.

* indica diferencias significativas (Chi-cuadrado, $p < 0.05$)

1.4 DISTRIBUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS ENTRE SEXOS

No se encontraron diferencias en la distribución de las frecuencias genotípicas entre sexos en ninguno de los genes analizados (prueba Chi-cuadrado $p > 0.05$, tabla 14), excepto en el caso del gen *CYP1A2*, en el que se observó una mayor frecuencia del genotipo *1/*1F en varones ($p = 0.05$).

Tabla 14. Frecuencias genotípicas observadas en cada sexo.

Gen	Genotipo	Mujer		Hombre		Total	χ^2
		N	F	N	F		
<i>CYP1A1</i>	*1/*1	88	0.91	104	0.91	192	ns
	*1/*2	8	0.08	10	0.09	18	
	*2/*2	1	0.01	0	-	1	
	Total	97		114		211	
<i>CYP1A2</i>	*1/*1	6	0.06	7	0.06	13	0.05
	*1/*1C	0	-	1	0.01	1	
	*1/*1F	26	0.28	59	0.52	85	
	*1C/*1F	3	0.03	3	0.03	6	
	*1F/*1F	59	0.63	43	0.38	102	
	Total	94		113		207	
<i>CYP2B6</i>	G/G	47	0.48	55	0.48	102	ns
	G/T	37	0.38	45	0.39	82	
	T/T	13	0.13	14	0.12	27	
	Total	97		114		211	
<i>CYP2C19</i>	*1/*1	76	0.78	77	0.68	153	ns
	*1/*2	19	0.20	32	0.28	51	
	*2/*2	1	0.01	3	0.03	4	
	*2/*4	1	0.01	1	0.01	2	
	*1/*4	0	-	1	0.01	1	
	Total	97		114		211	
<i>CYP2C8</i>	*1/*1	64	0.66	76	0.67	140	ns
	*1/*3	20	0.21	24	0.21	44	
	*1/*4	7	0.07	7	0.06	14	
	*3/*4	1	0.01	5	0.04	6	
	*3/*3	3	0.03	0	-	3	
	6	1	0.01	0	-	1	
	7	0	-	2	0.02	2	
	8	1	0.01	0		1	
	Total	97		114		211	
<i>CYP2C9</i>	*1/*1	65	0.67	68	0.60	133	ns
	*1/*2	17	0.18	28	0.25	45	
	*1/*3	14	0.14	13	0.11	27	
	*2/*3	0	-	3	0.03	3	
	*2/*2	0	-	1	0.01	1	
	*3/*6	0	-	1	0.01	1	
	7	1	0.01	0	-	1	
	Total	97		114		211	

Tabla 14. Continuación.

Gen	Genotipos	Mujer		Hombre		Total	χ^2
		N	F	N	F		
IAE CYP2D6							
	0	3	0.03	9	0.08	12	ns
	0.5	8	0.09	5	0.04	13	
	1	28	0.30	35	0.31	63	
	1.5	13	0.14	9	0.08	22	
	2	36	0.39	46	0.41	82	
	2.5	1	0.01	3	0.03	4	
	3	3	0.03	5	0.04	8	
Total		92		112		204	
CYP3A4	*1/*1	89	0.92	98	0.88	187	ns
	*1/*1B	8	0.08	14	0.13	22	
Total		97		112		209	
CYP3A5	*1/*3	16	0.16	19	0.17	35	ns
	*3/*3	80	0.82	93	0.82	173	
	*1/*1	1	0.01	0	-	1	
	*3/*6			2	0.02	2	
Total		97		114		211	
UGT1A1	*1/*1	39	0.41	61	0.55	100	ns
	*1/*28	47	0.49	46	0.41	93	
	*28/*28	9	0.09	4	0.04	13	
Total		95		111		206	
MDR1	C/C	27	0.28	26	0.23	53	ns
	C/T	55	0.57	62	0.54	117	
	T/T	15	0.15	26	0.23	41	
Total		97		114		211	
SCL6A4	L/L	20	0.21	30	0.27	50	ns
	L/S	42	0.44	49	0.44	91	
	S/S	33	0.35	32	0.29	65	
Total		95		111		206	
DRD3	Ser/Ser	33	0.34	45	0.39	78	ns
	Ser/Gly	48	0.49	53	0.46	101	
	Gly/Gly	16	0.16	16	0.14	32	
Total		97		114		211	
GRIN2B	C/C	57	0.59	64	0.56	121	ns
	C/T	33	0.34	44	0.39	77	
	T/T	7	0.07	6	0.05	13	
Total		97		114		211	
His452Tyr	His/His	73	0.75	91	0.80	164	ns
	His/Tyr	24	0.25	23	0.20	47	
Total		97		114		211	
T102C	C/C	27	0.28	36	0.32	63	ns
	C/T	46	0.47	58	0.51	104	
	T/T	24	0.25	20	0.18	44	
Total		97		114		211	

Tabla 14. Continuación.

Gen	Genotipo	Mujer		Hombre		Total	χ^2
		N	F	N	F		
COMT	Met/Met	26	0.27	27	0.24	53	ns
	Met/Val	45	0.46	56	0.49	101	
	Val/Val	26	0.27	31	0.27	57	
<i>Total</i>		97		114		211	
DRD2	A1/A1	3	0.04	7	0.09	10	ns
	A1/A2	31	0.37	29	0.37	60	
	A2/A2	49	0.59	42	0.54	91	
<i>Total</i>		83		78		161	

La distribución de la frecuencia de los fenotipos de enzimas metabolizadoras de fármacos (CYPs) no mostró diferencias significativas entre sexos (figura 13).

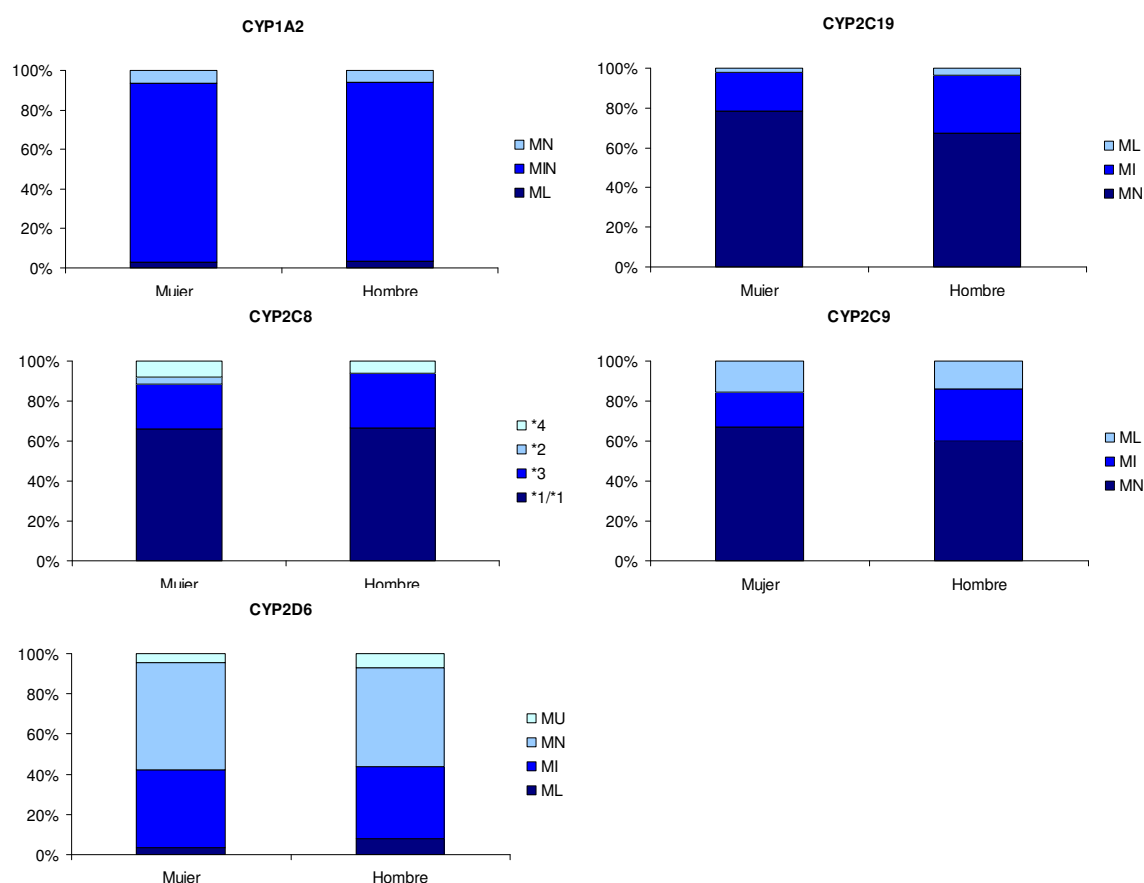


Figura 13. Frecuencias de los fenotipos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (CYPs) en ambos sexos.

2. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

2.1 QUETIAPINA

Primero se realizó un análisis MLMMR para determinar el efecto que el centro, la secuencia o la formulación podrían ejercer en los parámetros farmacocinéticos de quetiapina, a pesar de que ambos ensayos habían sido bioequivalentes. No se observaron diferencias en estos factores, salvo en la $t_{1/2}$, que mostraba diferencias entre centros cercana a la significación ($p=0.05$). La vida media de quetiapina en el ensayo QUE-1 era un 10% mayor que la observada en el QUE-2. Los parámetros farmacocinéticos de cada individuo, así como los valores de cada uno por centro, formulación y sexo se encuentran recogidos en ANEXO II.

Los factores que mostraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de quetiapina, tras el análisis univariante fueron el sexo y los polimorfismos de los genes CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 y MDR1 ($p<0.05$). El análisis posterior mediante el MLMMR confirmó que los polimorfismos de los genes CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 y el sexo modulaban alguno de los parámetros farmacocinéticos de quetiapina ($p<0.05$).

El sexo desempeñó un papel importante en el metabolismo de quetiapina (figura 14). Los hombres mostraron una ralentización en el metabolismo de quetiapina, con $AUC_{0-\infty}(D/P)$ y $C_{max}(D/P)$ mayores (16 y 24% respectivamente) que las observadas en mujeres ($p<0.05$). Aunque la $t_{1/2}$ de quetiapina fue mayor en hombres [3.8 h (3.6-4.0)] que en mujeres [3.7 h (3.5-4.0)], estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

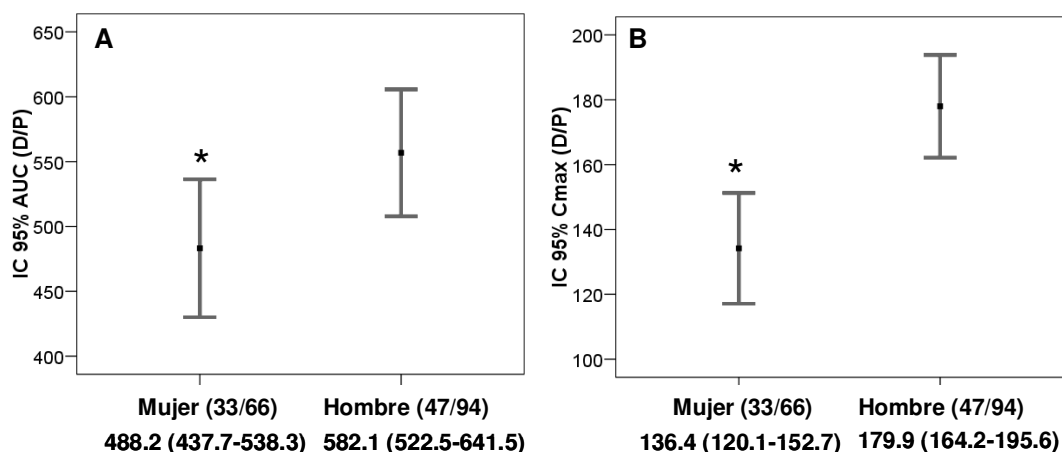


Figura 14. Parámetros farmacocinéticos observados en ambos estudios de quetiapina en cada sexo.

Entre paréntesis se encuentran el n° de voluntarios/n° de medidas realizadas, y debajo la media y el IC 95%. [A] La AUC_{0-∞} (D/P) (ng*h/ml/mg/kg) y [B] Cmax (D/P) (ng/ml/mg/kg) de quetiapina son mayores en hombres que en mujeres. Las diferencias entre sexos fueron estadísticamente significativas (*p<0.05, análisis t de comparación de medias y posterior MLMR).

Los distintos genotipos del gen CYP1A2 mostraron diferencias significativas en la AUC_{0-∞} (D/P) y Cmax (D/P) de quetiapina (MLMMR p<0.05). Así, los voluntarios con genotipo silvestre (MN, metabolismo normal) mostraban un metabolismo mayor que los voluntarios con fenotipo ML (metabolismo lento, portadores del *1C), y un metabolismo muy similar al de los voluntarios con fenotipo MIN (metabolismo inducible, portadores del *1F). De ese modo, las Cmax (D/P) observadas en MIN y MN fueron un 50 y 45% menores que las observadas en los ML (p<0.05). Asimismo, las AUC_{0-∞} (D/P) en los MIN y MN fueron un 35 y 40% menores de media que la encontrada en los ML (p<0.05). Los parámetros farmacocinéticos de cada fenotipo CYP1A2 se encuentran representados en la figura 15.

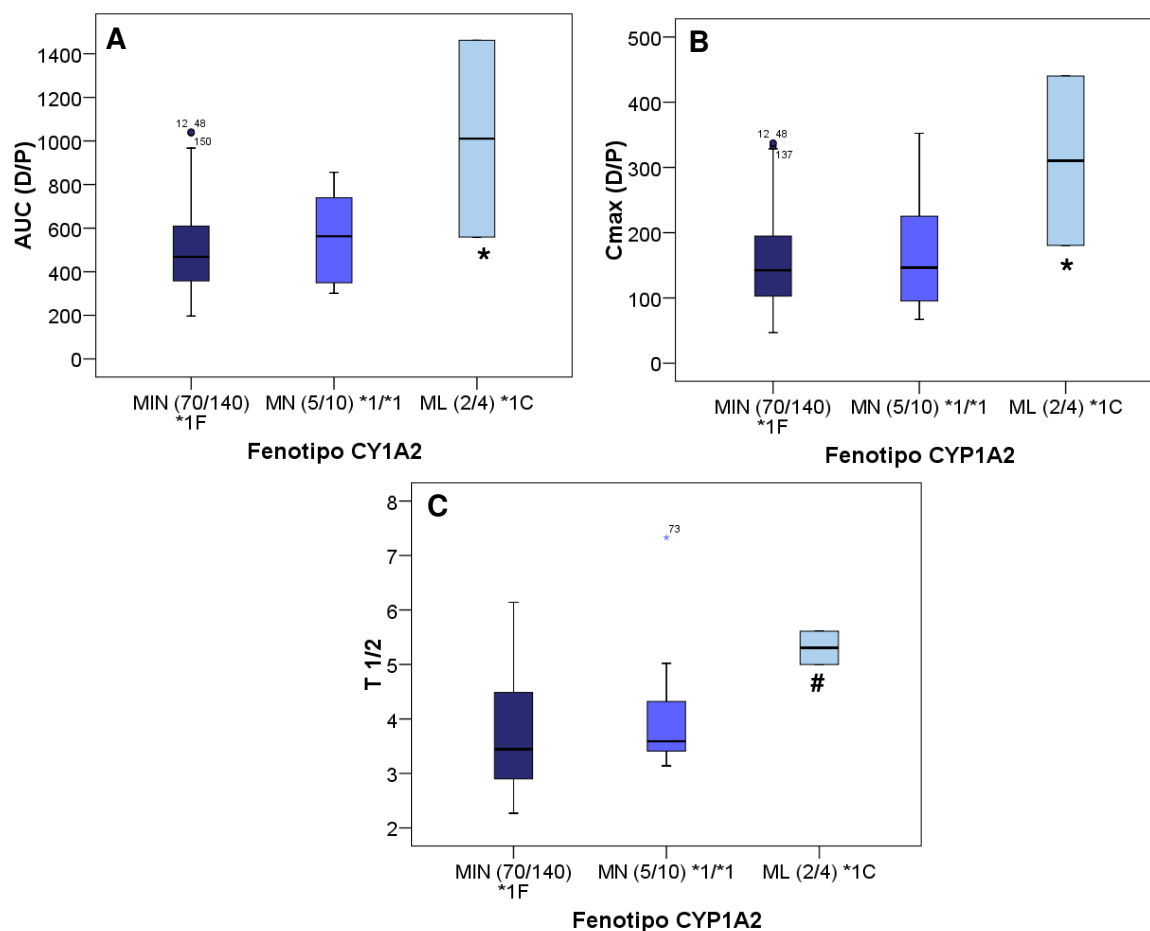


Figura 15. Parámetros farmacocinéticos observados en cada fenotipo del gen CYP1A2 tras la administración de quetiapina.

[A] La $AUC_{0-\infty}$ (D/P) (ng*h/ml/mg/kg), [B] C_{max} (D/P) (ng/ml/mg/kg) y [C] $t_{1/2}$ (h) de quetiapina fue mayor en el fenotipo ML (nº voluntarios/medidas realizadas) que en los voluntarios con fenotipos MIN y MN (* $p < 0.05$ entre ML con los otros dos genotipos y # $p < 0.05$ entre ML y MIN, prueba K-W y MLMMR corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples).

El sexo y el fenotipo CYP1A2 interaccionaban modulando los parámetros $AUC_{0-\infty}$ (D/P) y C_{max} (D/P) (figura 16) de quetiapina. Los hombres mostraban un metabolismo de quetiapina disminuido con mayores parámetros farmacocinéticos que las mujeres, en todos los grupos fenotípicos. Cuando se realizaba el MLMMR por separado en cada sexo, los fenotipos del CYP1A2 perdían su significación estadística en los parámetros farmacocinéticos de las mujeres. En cambio, los fenotipos del CYP1A2 seguían modulando la $AUC_{0-\infty}$ (D/P) en los hombres (MLMMR $p < 0.05$); no obstante la

significación se perdía cuando se aplicaba la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

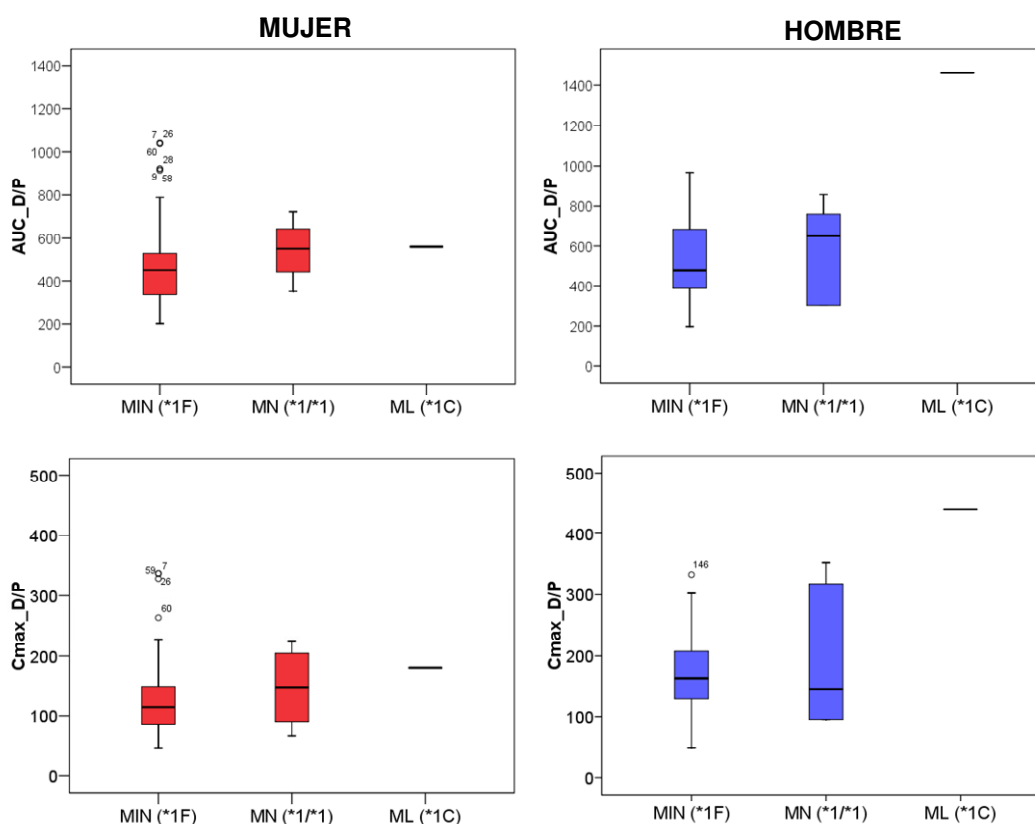


Figura 16. Parámetros farmacocinéticos observados tras la administración de quetiapina en cada fenotipo CYP1A2 clasificados por sexo.

Las mujeres con fenotipo MN (2/4) mostraron AUC_{0-∞}(D/P) y Cmax(D/P) mayores que las observadas en las mujeres con fenotipo MIN (28/56). Los hombres con fenotipo MN (3/6) también mostraron AUC_{0-∞}(D/P) más elevada que las de los varones con MIN (42/84). El grupo ML estaba representado por un solo individuo en cada sexo.

Por otra parte, tanto los grupos genotípicos de la enzima CYP2C8 como los genotipos de la enzima UGT1A1 influían significativamente en la Cmax(D/P) de quetiapina (MMLMR $p < 0.05$). Los voluntarios portadores del alelo *4 del CYP2C8 mostraron una Cmax(D/P) un 30 y 45% mayor que la observada en los sujetos silvestres (*1/*1) y portadores del alelo *3, los cuales mostraban concentraciones máxima de quetiapina similares entre ellos (figura 17). No obstante, no se observaron diferencias en los otros parámetros farmacocinéticos analizados.

Asimismo, los voluntarios portadores del alelo *28 del gen UGT1A1 tanto en homocigosis (*28/*28), como en heterocigosis (*1/*28) mostraban C_{max}_(D/P) un 19 y 11% menores que las de los voluntarios con genotipo silvestre (figura 17, prueba de K-W p<0.05). Estas diferencias se confirmaron en el posterior análisis multivariante (MMLMR p<0.05). No obstante, no se observaron diferencias en los otros parámetros farmacocinéticos analizados.

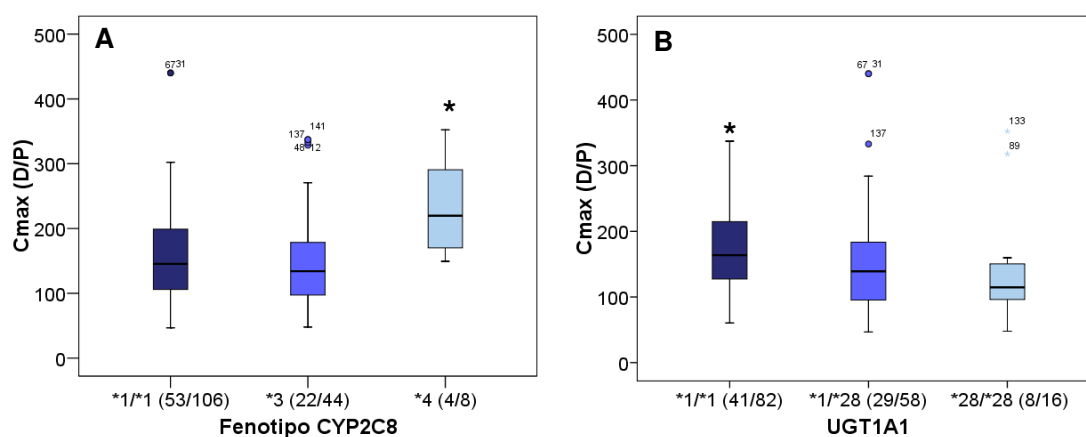


Figura 17. C_{max}_(D/P) observada en los fenotipos del CYP2C8 y genotipos de la enzima UGT1A1 tras la administración de quetiapina.

(A) La C_{max}_(D/P) (ng/ml/mg/kg) es mayor en los voluntarios con fenotipo *4 (*p<0.05 prueba K-W y MLMMR corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples). (B) C_{max}_(D/P) (ng/ml/mg/kg) es menor en los voluntarios con genotipo *1/*1 que en los voluntarios portadores del alelo *28 (*p<0.05 prueba K-W y MLMMR corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples).

Asimismo, se observó interacción entre el sexo y los genotipos de las enzimas CYP2C8 y UGT1A1, en relación a la $C_{max_}(D/P)$ (MLMMR $p<0.05$).

Los hombres mostraban C_{max} mayores que las mujeres en todos los grupos fenotípicos del CYP2C8. Además, la $C_{max_}(D/P)$ fue significativamente mayor en los voluntarios varones con fenotipo *4 comparados con los portadores del fenotipo *3 (MLMMR $p<0.05$). Esta tendencia se observó también en mujeres pero no alcanzaba la significación estadística (figura 18).

Por otra parte, la $C_{max_}(D/P)$ fue significativamente mayor en las mujeres portadoras de genotipo silvestre comparados con los otros dos genotipos de la enzima UGT1A1 (MLMMR $p<0.05$). Esta tendencia se observó también en hombres pero no alcanzaba la significación estadística (figura 18).

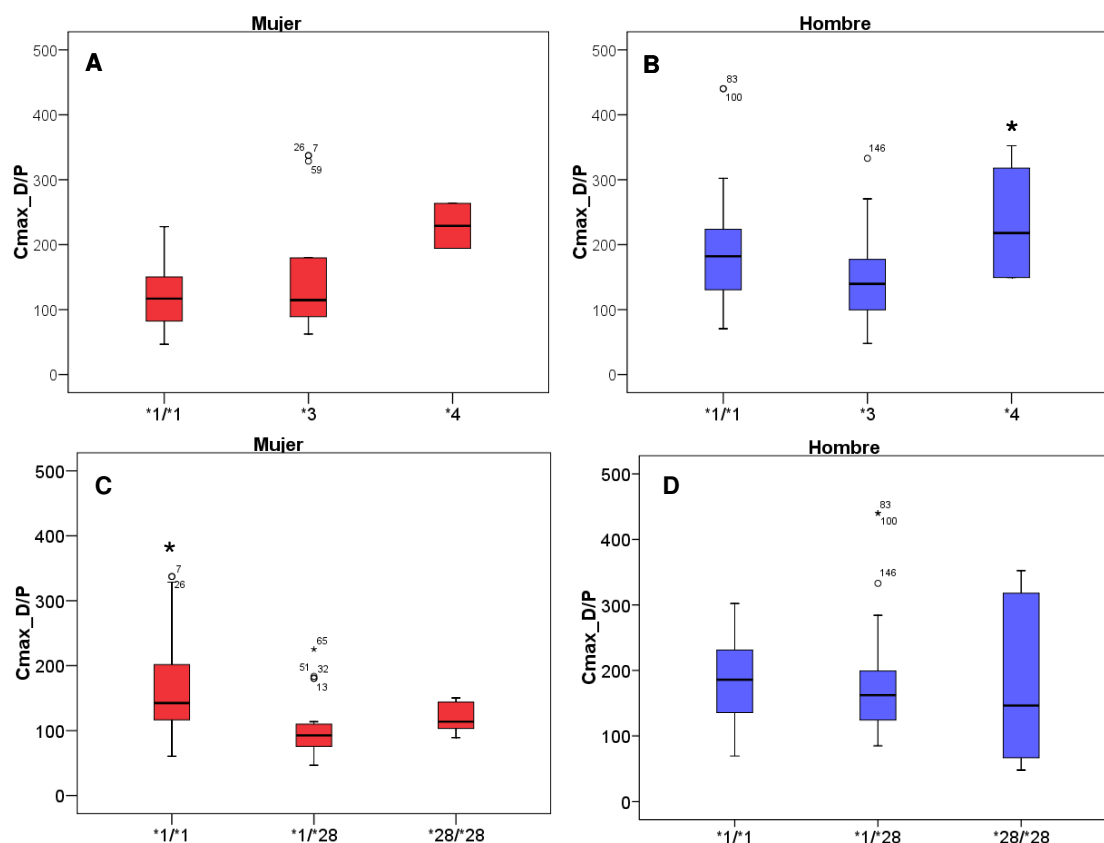


Figura 18. $C_{max_D/P}$ de los fenotipos del CYP2C8 y los genotipos de la UGT1A1 en cada sexo observada tras recibir el fármaco quetiapina.

(A) $C_{max_D/P}$ (ng/ml/mg/kg) observadas en los fenotipos *4 (1/2), silvestre (23/46) y *3 (8/16) del CYP2C8 en mujeres. (B) La $C_{max_D/P}$ (ng/ml/mg/kg) fue mayor en los voluntarios varones con fenotipo *4 (3/6) que en los voluntarios con genotipo silvestre (30/60) y *3 (14/28). (C) La $C_{max_D/P}$ (ng/ml/mg/kg) fue mayor en las voluntarias con genotipo *1/*1 (17/34) que en los genotipos *1/*28 (10/20) y *28/*28 (5/10). (D) La $C_{max_D/P}$ (ng/ml/mg/kg) fue mayor en los voluntarios con genotipo *1/*1 (24/48) que en los genotipos *1/*28 (19/38) y *28/*28 (3/6).

* indica una $p < 0.05$ para la media de C_{max} estimada por el MLMMR y tras la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples

Para determinar la contribución de los factores que afectan a la $AUC_{0-\infty_D/P}$ de quetiapina se realizó un análisis de RLM (tabla 15). A pesar de que el fenotipo del CYP2C8 no fue significativamente distinto en la $AUC_{0-\infty_D/P}$ (MLMMR) se incluyó en el análisis por RLM. Se observó que tanto el sexo como los fenotipos CYP2C8 y CYP1A2 modulaban este parámetro farmacocinético ($p < 0.05$), aunque el modelo

propuesto solo explicaba un 18% ($R^2=0.18$) de la variabilidad observada ($\Delta R^2= 0.034$, 0.022 y 0.124 para sexo y fenotipos CYP2C8 y CYP1A2 respectivamente).

Asimismo se observó una asociación lineal entre los factores sexo, fenotipos del CYP1A2, CYP2C8 y genotipos del UGT1A1 (RML $p<0.05$) y la C_{max} (tabla 15). Con este modelo se explicaba el 27% ($R^2= 0.27$) de la variabilidad observada, el fenotipo CYP1A2 ($\Delta R^2= 0.11$) y sexo ($\Delta R^2= 0.08$) fueron las variables que más contribuían a explicar la variabilidad observada seguidas del fenotipo CYP2C8 ($\Delta R^2= 0.05$) y el genotipo de la UGT1A1 ($\Delta R^2= 0.03$).

Tabla 15. Análisis de RLM de los factores que modulan la $AUC_{0-\infty}$ (D/P) y C_{max} (D/P) de quetiapina.

		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados			IC para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
$AUC_{0-\infty}$ (D/P)								
1	(Constante)	531.1	23.5		22.5	0.000	484.5	577.6
	Sexo	-70.1	35.3	-0.15	-1.9	0.049	-139.8	-0.39
	CYP1A2	514.6	107.0	0.36	4.8	0.000	302.9	726.2
	FEN2C8	175.4	77.0	0.17	2.3	0.024	23.2	327.7
C_{max} (D/P)								
1	(Constante)	181.2	8.3		21.7	0.000	164.7	197.6
	Sexo	-43.0	10.9	-0.27	-3.9	0.000	-64.5	-21.4
	UGT1A1	-18.4	8.0	-0.16	-2.3	0.022	-34.3	-2.6
	CYP2C8	76.2	24.0	0.22	3.1	0.002	28.8	123.7
	CYP1A2	169.0	33.5	0.35	5.0	0.000	102.8	235.3

Codificación de las variables sexo (0 para hombres y 1 para mujeres) y CYP1A2 (0 para MN y ML y 1 para MIN) para la $AUC_{0-\infty}$ (D/P). Para la C_{max} (D/P) la codificación de las variables fueron sexo (0 para hombres y 1 para mujeres), UGT1A1 (0 para *1/*1, 1 para *1/*28 y 2 para *28/*28), CYP2C8 (0 para *1/*1 y *3 y 1 para *4) y CYP1A2 (0 para MN y MIN y 1 para ML).

En el ANEXO II se pueden ver la gráficas del resto de genotipos analizados para cada uno de los parámetros farmacocinéticos tras la administración de quetiapina, los cuales no mostraron diferencias significativas (ns).

2.2 OLANZAPINA

Primero se realizó un análisis MLMMR para determinar el efecto que el ensayo, la secuencia o la formulación podrían ejercer en los parámetros farmacocinéticos de olanzapina. No se observaron diferencias en estos factores. Los parámetros farmacocinéticos de cada individuo, así como los valores de cada uno por estudio, formulación y sexo se encuentran recogidos en ANEXO II.

El sexo sólo mostró diferencias en la vida media (prueba t $p < 0.05$, figura 19). Los hombres mostraron una menor $t_{1/2}$ (9%) que las mujeres ($p < 0.05$ MLMMR).

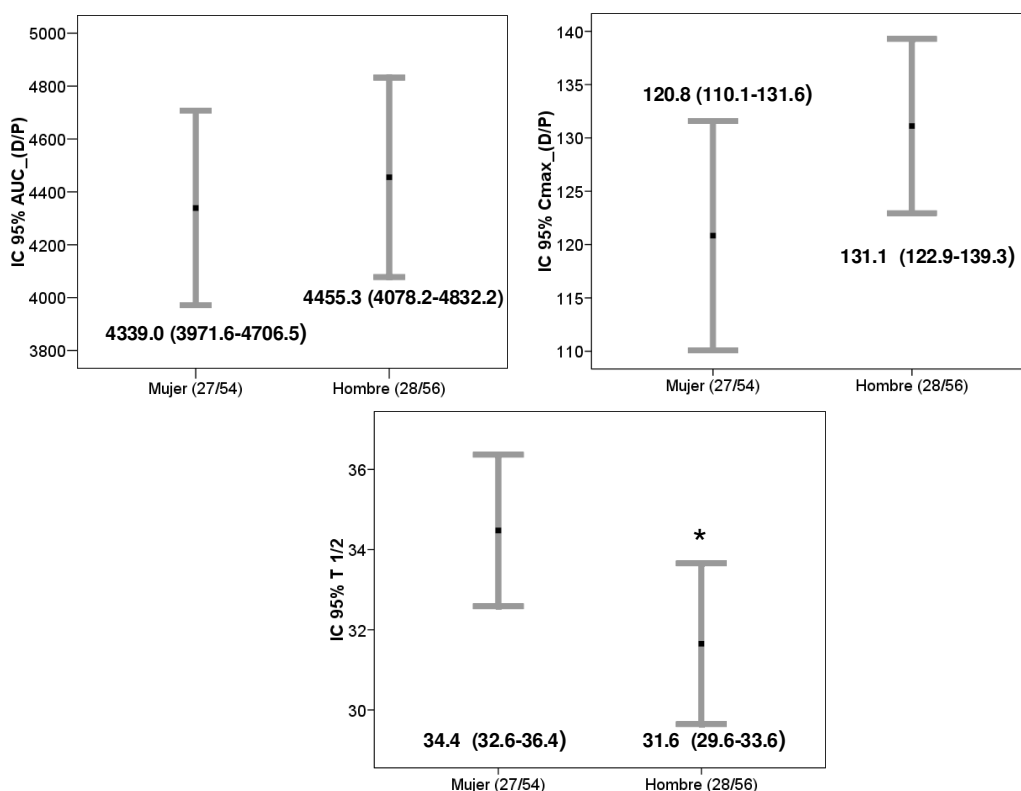


Figura 19. Parámetros farmacocinéticos de olanzapina, análisis por sexos.

Se muestra la media e IC 95% para los parámetros PK tras la administración de olanzapina.

* indica diferencias significativas ($p < 0.05$) entre sexos, prueba t de comparación de medias y MLMMR.

Los factores que influyeron en la $AUC_{0-\infty}(D/P)$ de olanzapina fueron los polimorfismos de los genes CYP2D6 (agrupados en fenotipos), CYP1A1, CYP3A5 y MDR1 (prueba K-W $p<0.05$). A su vez, los genotipos del CYP3A5 también mostraron diferencias significativas en la $C_{max_}(D/P)$ de olanzapina (prueba K-W $p<0.05$).

Los voluntarios con fenotipo ML del CYP2D6 mostraron $AUC_{0-\infty_}(D/P)$ mayores que el resto de los fenotipos ($p=0.05$). Sin embargo, el resto de los fenotipos del gen CYP2D6 mostraron $AUC_{0-\infty_}(D/P)$ similares entre ellos (prueba K-W $p<0.05$ figura 20).

Además, los voluntarios con genotipo $*1/*1$ el gen CYP1A1 mostraron $AUC_{0-\infty_}(D/P)$ un 20% menores que las de los voluntarios portadores del alelo $*2$ (prueba K-W $p<0.05$, figura 20).

Asimismo, los voluntarios con genotipo T/T del gen MDR1 mostraron $AUC_{0-\infty_}(D/P)$ un 9 y 16% mayores que las observadas en los genotipos C/C y C/T (prueba K-W $p<0.05$, figura 20).

El MLMMR confirmó la influencia de los genes CYP2D6 (agrupados en fenotipos), CYP1A1 y MDR1 en el $AUC_{0-\infty_}(D/P)$ ($p<0.05$).

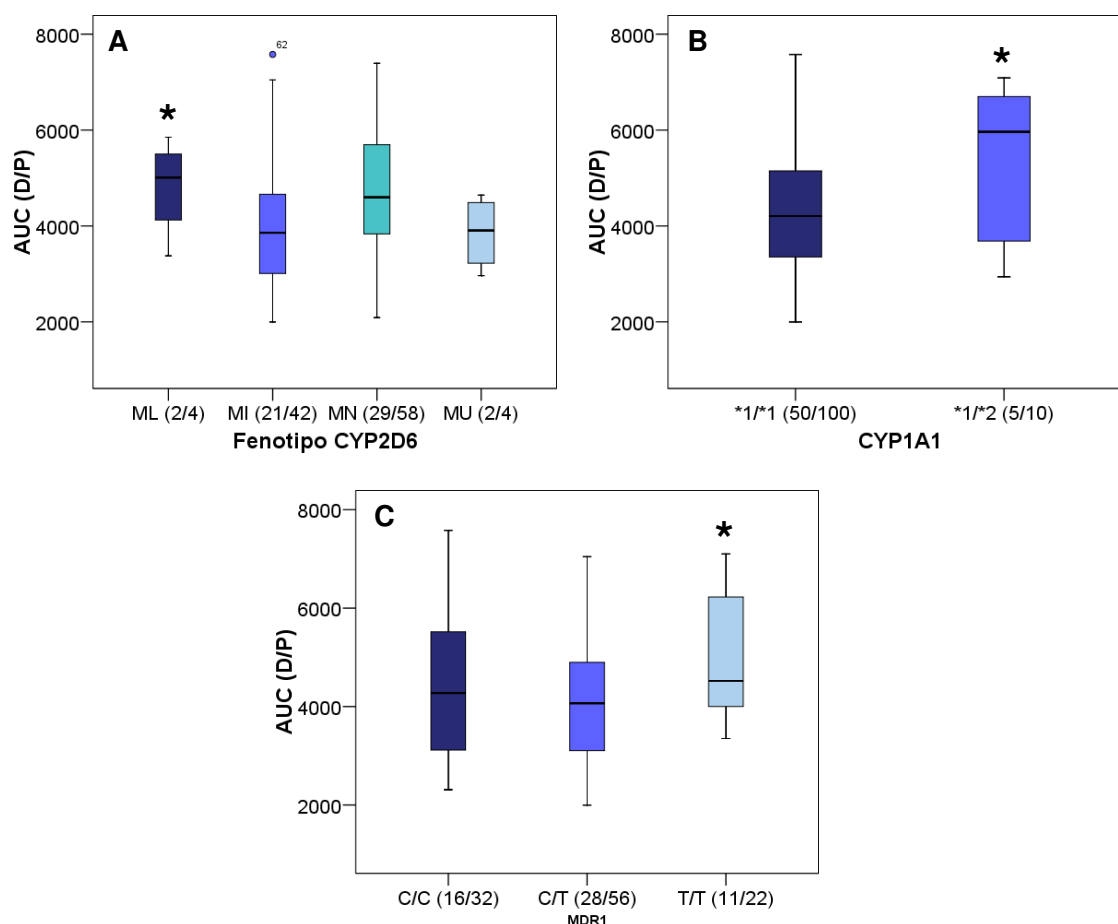


Figura 20. $AUC_{0-\infty}(D/P)$ de olanzapina observada en los fenotipos del CYP2D6, y genotipos del CYP1A1 y MDR1.

(A) Área bajo la curva [$AUC_{0-\infty}(D/P)$ (ng*h/ml/mg/kg)] en los distintos fenotipos CYP2D6 (* $p < 0.05$ entre ML con los otros fenotipos, prueba K-W). (B) $AUC_{0-\infty}(D/P)$ (ng*h/ml/mg/kg) en los distintos genotipos CYP1A1 (* $p < 0.05$ prueba K-W). (C) $AUC_{0-\infty}(D/P)$ (ng*h/ml/mg/kg) en los distintos genotipos MDR1 (* $p < 0.05$ entre T/T con los otros genotipos, prueba K-W). EL análisis mediante el MLMMR también mostró diferencias significativas (* $p < 0.05$) tras aplicar la corrección de Bonferroni.

El genotipo del gen CYP3A5 afectaba al metabolismo de olanzapina, modulando los parámetros $AUC_{0-\infty}(D/P)$ y $C_{max}(D/P)$ (análisis MLMMR $p < 0.05$, tabla 21). Los voluntarios con genotipo *3/*3 mostraron un metabolismo más eficaz de olanzapina (figura 21), con $AUC_{0-\infty}(D/P)$ un 29 y 23% menor de media que las observadas en los voluntarios con genotipo *1/*3 (MLMMR corrección de Bonferroni $p < 0.05$) y *1/*1 (ns). A su vez, la $C_{max}(D/P)$ de los voluntarios *3/*3 fue un 24 y 17% menor que las

observadas en los voluntarios con genotipo *1/*3 (MLMMR corrección de Bonferroni $p < 0.05$) y *1/*1 (ns).

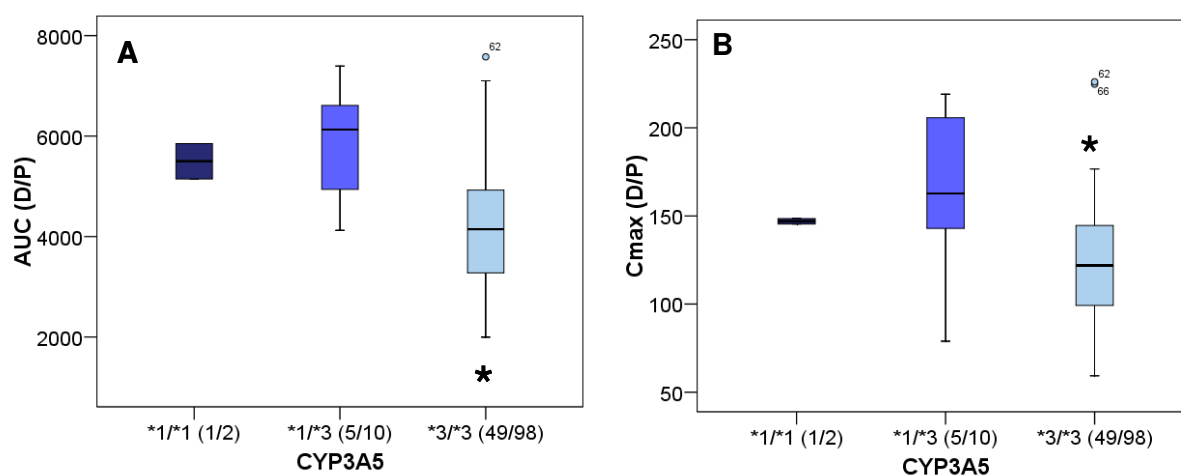


Figura 21. AUC_{0-∞}(D/P) y C_{max}(D/P) de olanzapina observadas en los genotipos del CYP3A5.

(A) AUC_{0-∞}(D/P) (ng*h/ml/mg/kg) y (B) C_{max}(D/P) (ng/ml/mg/kg) en los genotipos CYP3A5 (MLMMR corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, * $p < 0.05$ entre *1/*3 y *3/*3).

Al incluir en el análisis de RLM los anteriores factores ($p < 0.0\%$) solo MDR1 y CYP3A5 ($\Delta R^2 = 0.04$ y 0.13) se correlacionaban con el area bajo la curva de olanzapina explicando el 17 % ($R^2 = 0.17$) de la variabilidad observada (tabla 16).

Tabla 16. Análisis de RLM de los polimorfismos que afectan al AUC_{0-∞}(D/P) de olanzapina.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados			Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	5694,5	367,845		15,4	0,000	4965,3	6423,7
MDR1	681,3	301,027	,199	2,2	0,026	84,5	1278,0
CYP3A5	-1607,9	386,238	-,367	-4,1	0,000	-2373,6	-842,3

La codificación de las variables es: 0 para C/C y C/T y 1 para T/T del MDR1, 0 para el *1/*1 y *1/*3 y 1 para el *3/*3 del CYP3A5.

En el ANEXO II se pueden ver la gráficas del resto de genotipos analizados en cada uno de los parámetros farmacocinéticos de olanzapina (ns).

2.3 RISPERIDONA

Se realizó un análisis MLMR para determinar el efecto que el ensayo, la secuencia o la formulación podrían ejercer en los parámetros farmacocinéticos de risperidona y 9-OH-risperidona. No se observaron diferencias en estos factores. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos (MLMMR $p > 0.05$).

Los factores que mostraron diferencias significativas en alguno de los parámetros farmacocinéticos analizados de risperidona, tras el análisis univariante fueron los polimorfismos de los genes CYP2D6, CYP2C8 y MDR1 ($p < 0.05$).

Solo se observaron diferencias significativas entre los parámetros farmacocinéticos de risperidona y los fenotipos del gen CYP2D6 en el MLMR. El fenotipo CYP2D6 influyó significativamente en todos los parámetros farmacocinéticos analizados de risperidona. Así, los voluntarios con un fenotipo ML tenían los valores de $AUC_{0-\infty}(D/P)$, $C_{max}(D/P)$ y $t_{1/2}$ más elevados, lo que indica un menor metabolismo de risperidona (figura 22), seguidos de los MI. Los metabolizadores ultrarrápidos (MU), seguidos de los MN mostraron las menores $AUC_{0-\infty}(D/P)$, $C_{max}(D/P)$ y $t_{1/2}$ de risperidona.

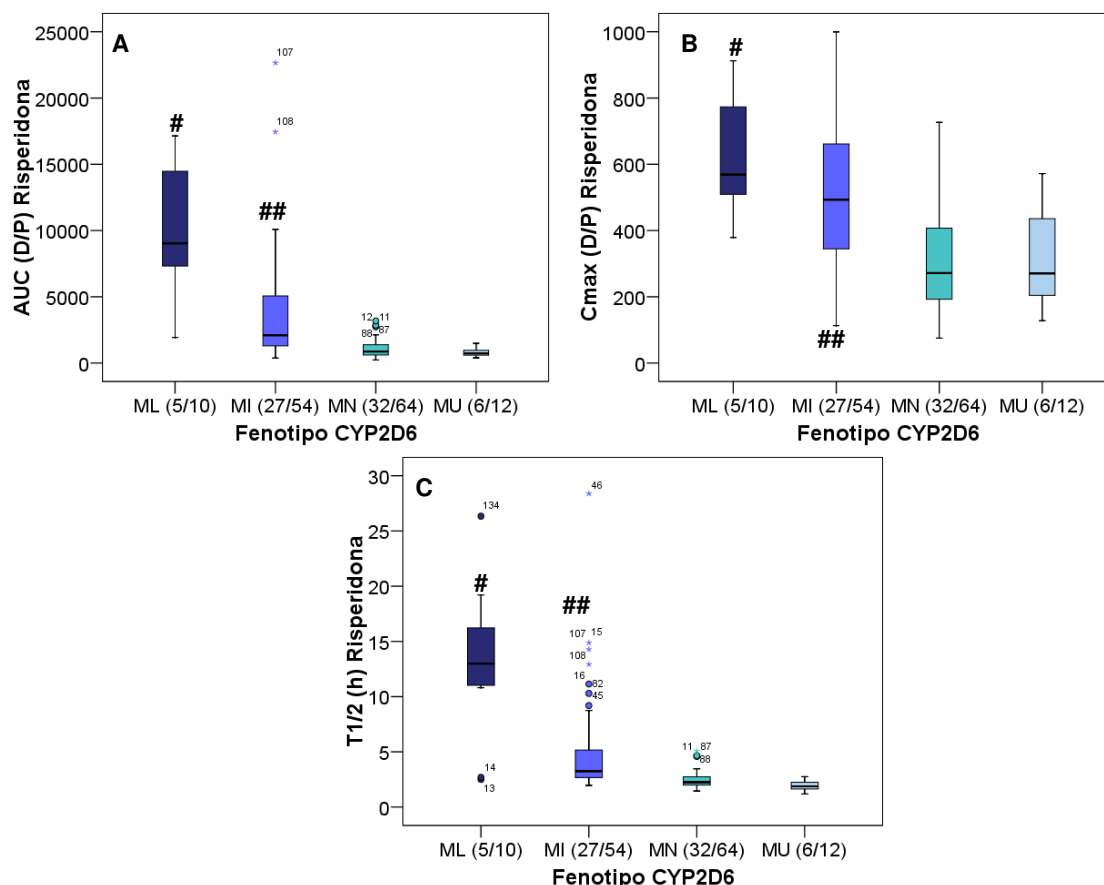


Figura 22. Parámetros farmacocinéticos observados en los distintos fenotipos del CYP2D6 de risperidona.

(A) El área bajo la curva [AUC_{0-∞}(D/P) (ng*h/ml/mg/kg)], (B) la concentración máxima [Cmax_(D/P) (ng/ml/mg/kg)] y (C) t_{1/2} (h) de risperidona son mayores en el fenotipo ML (n° voluntarios/medidas realizadas) que en resto de los fenotipos CYP2D6 (prueba K-W y MLMMR corrección de Bonferroni [#]p<0.05). Además, los voluntarios con MI también mostraron parámetros farmacocinéticos mayores que los voluntarios con fenotipo MN y MU (prueba K-W y MLMMR corrección de Bonferroni ^{##}p<0.05).

Por otra parte, se analizó la influencia de los distintos genotipos seleccionados en los parámetros farmacocinéticos del metabolito de risperidona (9-OH-risperidona). Los factores que mostraron diferencias significativas en alguno de los parámetros farmacocinéticos analizados del 9-OH-risperidona, tras el análisis univariante fueron los polimorfismos de los genes CYP2D6, CYP2C8 y MDR1 (p<0.05). Sin embargo, tras el análisis MLMMR solo el fenotipo CYP2D6 influyó significativamente en la AUC_{0-∞}(D/P), Cmax_(D/P) y t_{1/2} (p<0.05).

Los voluntarios con fenotipo ML tenían valores de $AUC_{0-\infty}$ (D/P) y C_{max} (D/P) menores del metabolito 9-OH-risperidona, lo que indica un menor metabolismo de risperidona y por tanto de transformación al metabolito (figura 23), seguidos de los MI. Los MU, seguidos de los MN mostraron las mayores $AUC_{0-\infty}$ (D/P) y C_{max} (D/P) de 9-OH-risperidona. Además, la $t_{1/2}$ fue significativamente mayor en los ML que en el resto de fenotipos ($p<0.05$).

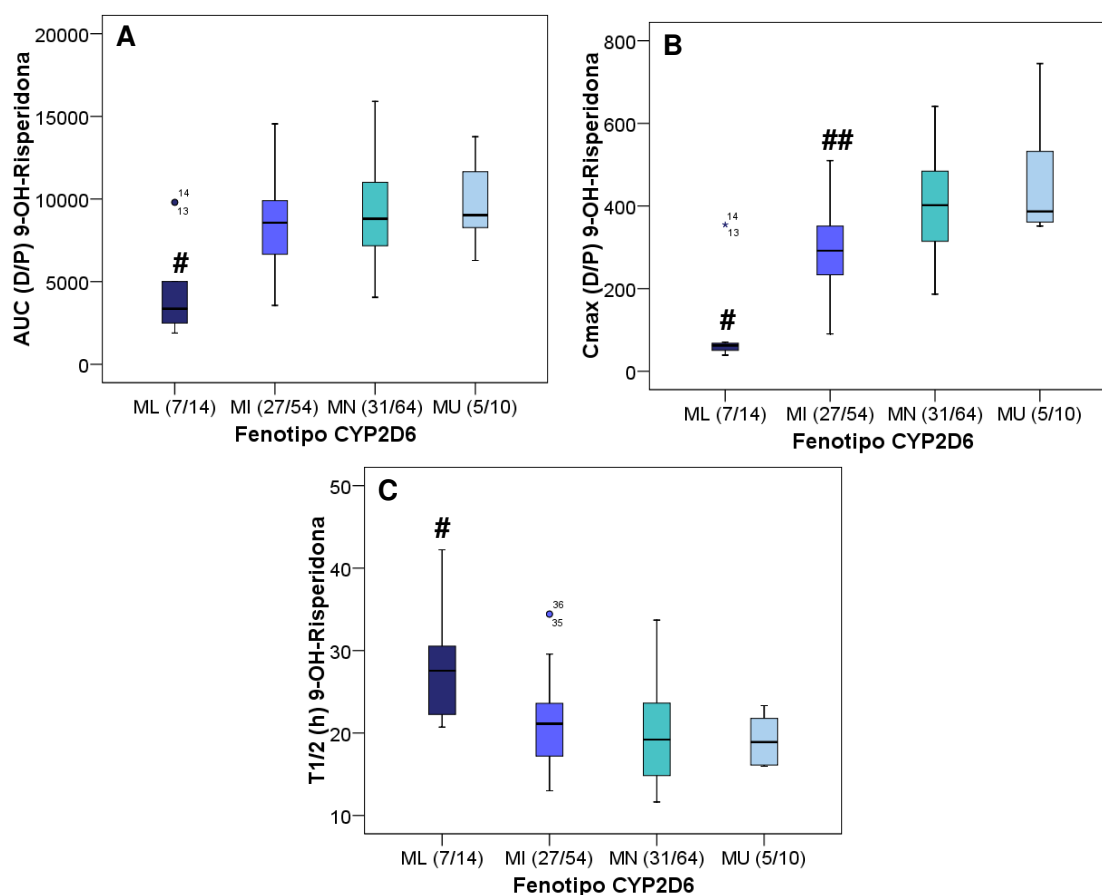


Figura 23. Parámetros farmacocinéticos del 9-OH-risperidona observados en los fenotipos del CYP2D6.

(A) La $AUC_{0-\infty}$ (D/P) (ng*h/ml/mg/kg), (B) C_{max} (D/P) (ng/ml/mg/kg) y (C) $t_{1/2}$ (h) del 9-OH-risperidona son menores en el fenotipo ML (n° voluntarios/medidas realizadas) que en resto de los fenotipos CYP2D6 (prueba K-W y MLMMR corrección de Bonferroni $^{\#}p<0.05$). Además, los voluntarios con MI también mostraron un $AUC_{0-\infty}$ (D/P) menor que los voluntarios con fenotipo MN y MU (prueba K-W y MLMMR corrección de Bonferroni $^{##}p<0.05$).

Debido a las propiedades farmacológicas de risperidona y su metabolito 9-OH-risperidona (ambas poseen propiedades terapéuticas antipsicóticas similares), se analizó

la influencia de los polimorfismos y del sexo en la molécula total activa (risperidona + 9-OH-risperidona). Los resultados obtenidos fueron similares a los obtenidos en el análisis de ambos fármacos por separado, encontrándose que los genes CYP2D6, CYP2C8 y MDR1 modulaban significativamente los parámetros de la molécula total activa ($p < 0.05$). Sin embargo, tras el análisis MMLMR solo el fenotipo CYP2D6 mostró diferencias en la $AUC_{0-\infty}$ (D/P) de la molécula total activa (figura 24 $p < 0.05$).

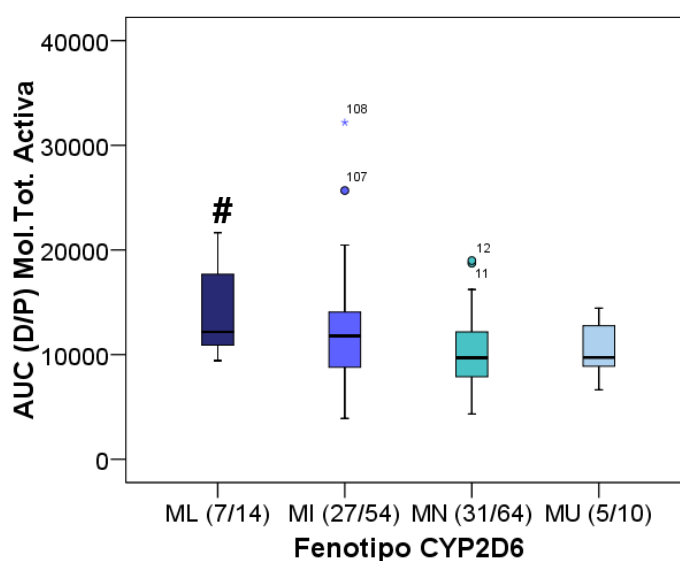


Figura 24. $AUC_{0-\infty}$ (D/P) de la molécula total activa (risperidona + 9-OH-risperidona) observados en los fenotipos del CYP2D6.

El área bajo la curva [$AUC_{0-\infty}$ (D/P) (ng*h/ml/mg/kg)] de la molécula total activa es mayor en el fenotipo ML (n° voluntarios/medidas realizadas) que en resto de los fenotipos CYP2D6 (prueba K-W y MLMMR corrección de Bonferroni $\#p < 0.05$ entre ML con los fenotipos MN y MU).

En el ANEXO II se pueden ver la gráficas del resto de genotipos analizados para cada uno de los parámetros PK tras la administración de risperidona (ns).

3. SECRECIÓN DE PROLACTINA

La risperidona fue el fármaco con niveles de secreción netos de prolactina máxima (iCmax) y área bajo la curva (iAUC) más altos; seguido de olanzapina y quetiapina (tabla 17, ANOVA $p<0.05$). Las curvas de concentración de prolactina/tiempo de cada fármaco están representadas en la figura 25.

Tabla 17. iCmax e iAUC de prolactina observados tras la administración de los fármacos quetiapina, olanzapina y risperidona.

	Fármaco	N	Media	IC 95%.	ANOVA
iCmax Prolactina (ng/ml)	Quetiapina	27	4.05	1.9-6.2	0.0001
	Olanzapina	66	16.37	13.3-19.5	
	Risperidona	36	82.47	65.3-99.6	
iAUC Prolactina (ng*h/ml)	Quetiapina	27	11.45	5.3-17.5	0.0001
	Olanzapina	66	83.19	65.2-101.1	
	Risperidona	36	318.08	249.6-386.5	

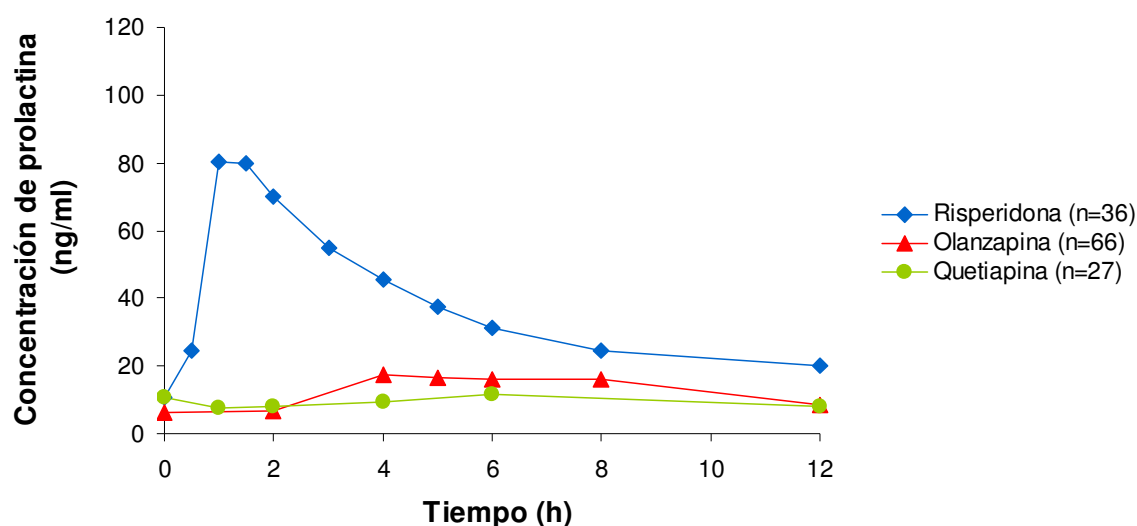


Figura 25. Concentración de prolactina (ng/ml) observada tras la administración de los fármacos risperidona, olanzapina y quetiapina en voluntarios sanos.

El sexo fue un factor que moduló el incremento de prolactina observado en los voluntarios (figura 26). El incremento de la concentración máxima y el área bajo la curva observados en mujeres fueron 2.2 y 2.4 veces mayores que los niveles determinados en varones (prueba t $p<0.05$).

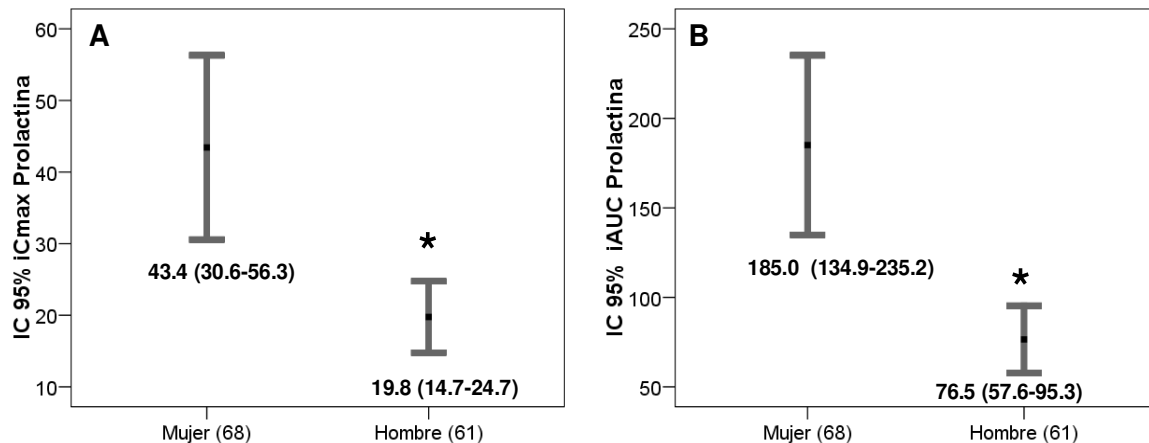


Figura 26. Concentración de prolactina observada en cada sexo.

(A) Incremento máximo de prolactina [iCmax (ng/ml)] y (B) del área bajo la curva [iAUC (ng*h/ml)] observados en mujeres y hombres representados como media e intervalo de confianza al 95% (prueba t $*p<0.05$).

Los voluntarios portadores del alelo A1 (genotipos A1/A1 y A1/A2) del polimorfismo Taq1A del receptor D₂ de dopamina (figura 27) mostraron niveles más altos de prolactina (iCmax e iAUC) que los voluntarios con genotipo A2/A2 (prueba t ns y $*p<0.05$ respectivamente).

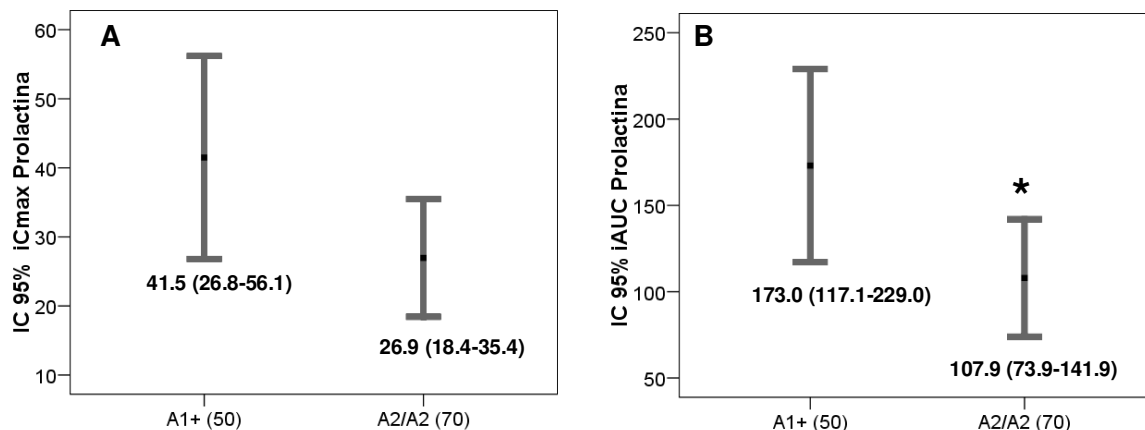


Figura 27. Concentración de prolactina observada en cada genotipo del polimorfismo Taq1A del DRD₂.

(A) Incremento máximo de prolactina [iCmax (ng/ml)] y (B) del área bajo la curva [iAUC (ng*h/ml)] observados en los distintos grupos genotípicos del polimorfismo Taq1A del DRD₂ representados como media e intervalo de confianza al 95% (prueba t, *p<0.05).

Posteriormente se realizó un análisis de RLM en el que se incluían todas aquellas variables que mostraban diferencias significativas en la iCmax y/o iAUC de prolactina en el análisis univariante (fármaco, sexo y genotipo DRD₂). El modelo recogido en la tabla 18 explica el 66% de la variabilidad observada en la iCmax y el 62% en iAUC de prolactina (p<0.05 tabla 18). El factor que más influyó en la iCmax e iAUC fue el fármaco ($R^2 = 0.55$ y 0.47) seguido del sexo ($R^2 = 0.08$ y 0.11) y el fenotipo del polimorfismo Taq1A del DRD₂ ($R^2 = 0.03$ y 0.04).

Tabla 18. Análisis RLM del iCmax e iAUC de prolactina tras la administración de los fármacos quetiapina, olanzapina o risperidona.

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	IC para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
iCmax Prolactina								
1	(Constante)	4.0	4.7		0.85	0.395	-5.38	13.53
	Fármaco	71.4	5.0	0.75	14.06	0.000	61.39	81.51
	Sexo	25.9	4.6	0.29	5.57	0.000	16.75	35.24
	DRD2	-10.8	4.7	-0.12	-2.30	0.023	-20.25	-1.54
iAUC Prolactina								
1	(Constante)	23.9	19.2		1.24	0.216	-14.19	62.03
	Fármaco	264.9	20.4	0.71	12.94	0.000	224.38	305.43
	Sexo	114.9	18.8	0.33	6.11	0.000	77.68	152.16
	DRD2	-50.7	19.0	-0.14	-2.66	0.009	-88.43	-13.09

Fármaco: quetiapina y olanzapina 0, y risperidona 1. Sexo: 0 hombres y 1 mujeres. DRD₂: 0 portadores del A1 y 1 portadores del A2/A2.

En el ANEXO II se pueden ver la gráficas del resto de genotipos analizados para los parámetros iCmax e iAUC de prolactina (ns).

3.1. QUETIAPINA

Al igual que en el análisis conjunto de los tres antipsicóticos, las mujeres mostraban niveles de iCmax e iAUC de prolactina mayores que los hombres, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (figura 28). Los portadores del alelo A1 del DRD₂ tenían iCmax e iAUC similares a los voluntarios con genotipo A2/A2 (figura 28; ns).

Los polimorfismos de enzimas metabolizadoras analizados no mostraron diferencias significativas en la liberación de prolactina tras la administración de quetiapina, excepto en los genotipos del CYP1A1. Los niveles de prolactina de los voluntarios portadores del alelo *2 del CYP1A1 eran muy inferiores a los que se observaron en los portadores del genotipo silvestre (figura 29; prueba de K-W $p < 0.05$).

El resto de los polimorfismos analizados de proteínas implicadas en la farmacodinamia de antipsicóticos (receptores y transportadores) no mostraron diferencias en los niveles de iCmax e iAUC de prolactina (ANEXO II).

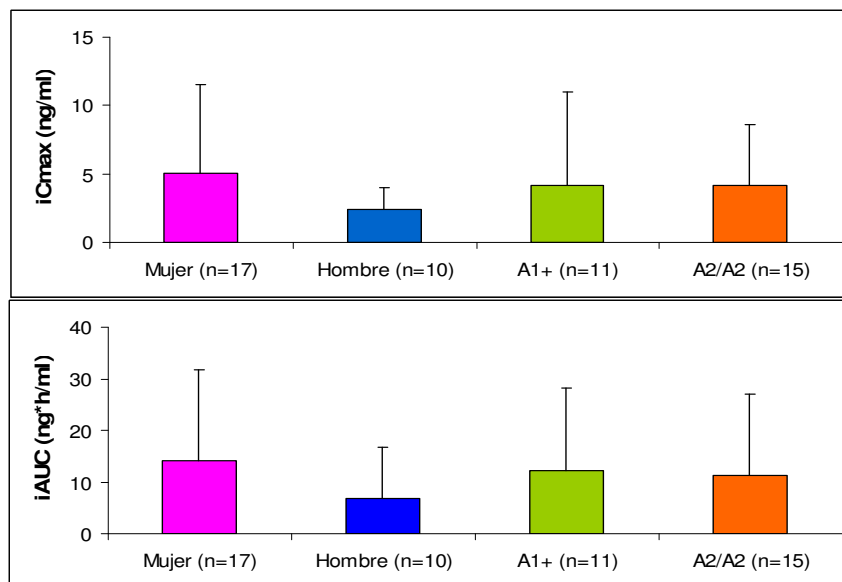


Figura 28. Incremento de prolactina observada en ambos sexos y los genotipos del DRD₂ de los voluntarios tras recibir quetiapina.

Incremento máximo de prolactina (iCmax) e incremento del área bajo la curva (iAUC) observados en ambos sexos y en los voluntarios portadores del alelo A1 (A1/A1 y A1/A2) y del genotipo A2/A2 del polimorfismo Taq1A del gen DRD₂ (prueba de Kruskal-Wallis ns) representados como media y desviación estándar.

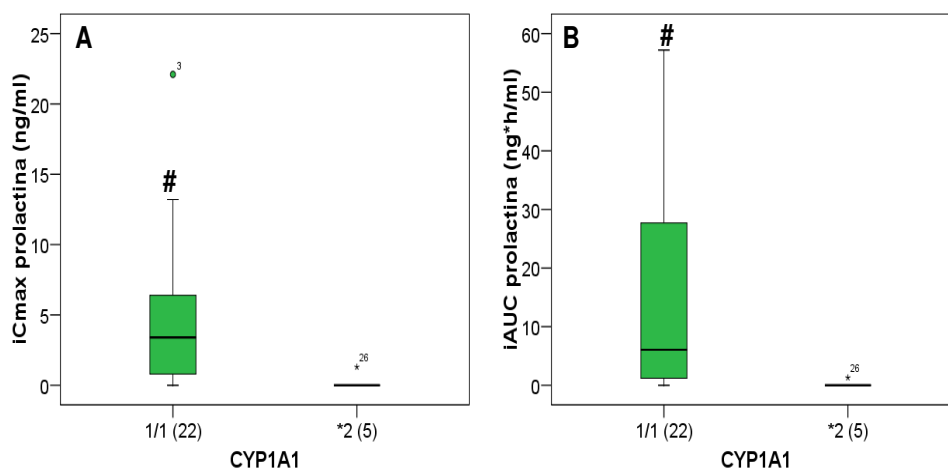


Figura 29. Incremento de prolactina observada en los genotipos de la enzima CYP1A1.

(A) Incremento máximo de prolactina [iCmax (ng/ml)] y (B) incremento del área bajo la curva [iAUC (ng*h/ml)] de prolactina observados en los genotipos del CYP1A1 (prueba de Kruskal-Wallis; #p<0.05) representados como mediana y recorrido intercuartílico.

3.2 OLANZAPINA

El sexo fue un factor diferencial en el incremento de prolactina observado tras la administración de olanzapina (figura 30). Los parámetros iC_{max} e $iAUC$ fueron significativamente mayores en mujeres que en hombres (prueba t para la igualdad de medias $p<0.05$).

Asimismo, el polimorfismo Taq1A del receptor D_2 de dopamina también fue determinante en la secreción de prolactina (figura 30), debido a que los portadores del alelo $A1^+$ mostraban niveles más altos de prolactina que los voluntarios con genotipo $A2/A2$ (prueba t $p<0.05$).

Posteriormente, el análisis de RLM confirmó al sexo y el genotipo DRD_2 como variables que influían significativamente en el iC_{max} y la $iAUC$ de prolactina aunque el modelo solo explicaba el 20 y 25% de la variabilidad observada (tabla 19 y figura 31). El sexo y el polimorfismo Taq1A fueron -variables que afectaron casi por igual a la iC_{max} ($\Delta R^2 = 0.12$ y 0.07) e $iAUC$ ($\Delta R^2 = 0.14$ y 0.11).

El resto de polimorfismos analizados no mostraron diferencias en la liberación de prolactina inducida por olanzapina (ANEXO II).

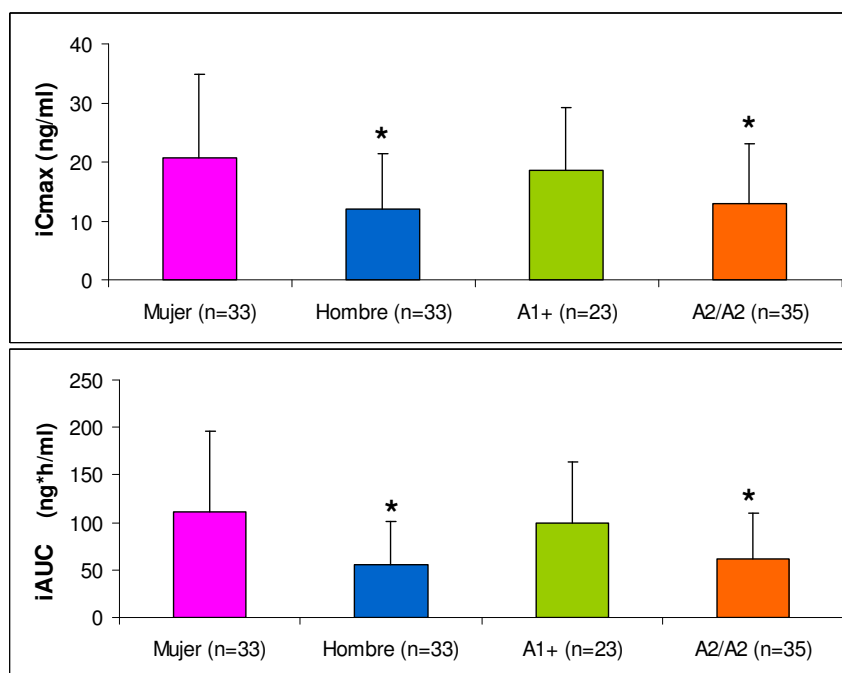


Figura 30. Incremento de prolactina observada en ambos sexos y los genotipos del DRD₂ de los voluntarios tras recibir olanzapina.

Incremento máximo de prolactina [iCmax (ng/ml)] e incremento del área bajo la curva [iAUC (ng*h/ml)] observados en ambos sexos y en los genotipos del polimorfismo Taq1A del gen DRD₂ (media y desviación estándar). La secreción de prolactina observada en mujeres fue mayor que la observada en hombres (prueba t *p<0.05). Los portadores del alelo A1+ (A1/A1 y A1/A2) también mostraron niveles de prolactina mayores que los voluntarios con genotipo A2/A2 (prueba t *p<0.05).

Tabla 19. Análisis de RLM del iCmax e iAUC de prolactina observados tras la administración de olanzapina.

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	IC para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
iCmax Prolactina								
1	(Constante)	14,8	2,4		6,1	0,000	10,0	19,6
	Sexo	7,2	2,5	0,34	2,8	0,006	2,1	12,2
	DRD2	-5,2	2,5	-0,24	-2,0	0,046	-10,4	-0,08
iAUC Prolactina								
1	(Constante)	75,6	12,6		5,9	0,000	50,3	101,0
	Sexo	44,8	13,3	0,39	3,3	0,001	18,0	71,5
	DRD2	-35,4	13,6	-0,30	-2,6	0,012	-62,7	-8,1

Sexo: 0 hombres y 1 mujeres. DRD₂: 0 portadores del A1 y 1 portadores del A2/A2.

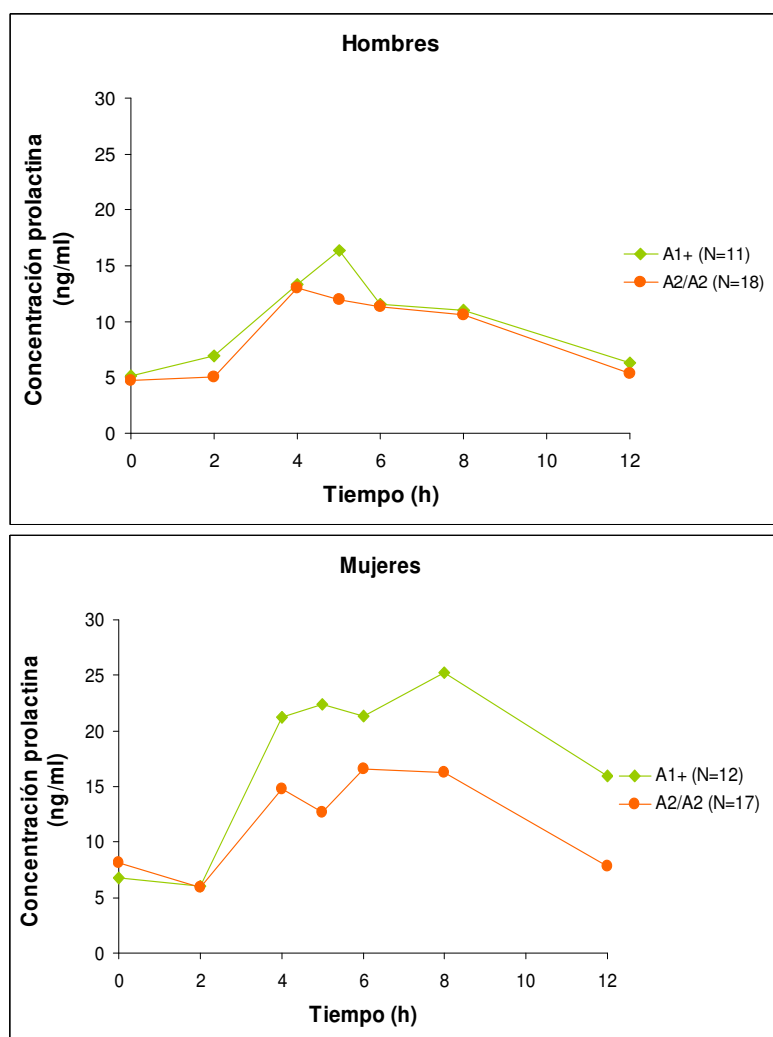


Figura 31. Concentración de prolactina vs. tiempo en ambos sexos y clasificados según porten o no el alelo A1+ del polimorfismo Taq1A del DRD₂.

3.3 RISPERIDONA

El sexo fue un factor diferenciador del incremento de prolactina observados tras la administración de risperidona (figura 32). Los parámetros iC_{max} e iAUC fueron significativamente mayores en mujeres que en hombres (prueba t para la igualdad de medias $p < 0.05$).

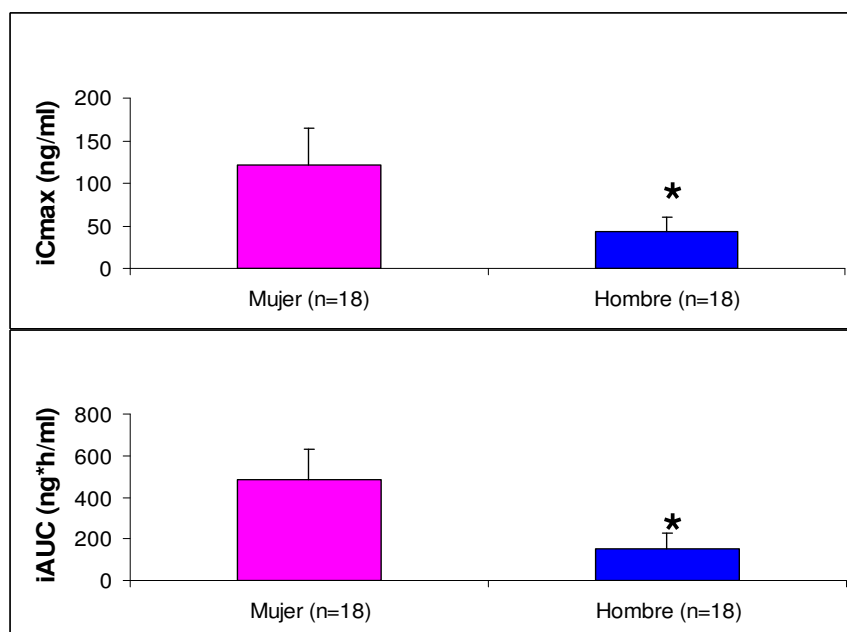


Figura 32. iCmax e iAUC de prolactina observadas en ambos sexos tras recibir risperidona.

La secreción de prolactina (media y desviación estándar) observada en mujeres fue mayor que la observada en hombres (prueba t * $p < 0.05$).

El análisis de los genotipos de las enzimas metabolizadoras de fármacos solo mostró diferencias significativas en el incremento de prolactina entre los genotipos de la enzima CYP3A5 (figura 33). Así, los voluntarios con genotipo *3/*3 mostraban niveles de prolactina mayores (iCmax) que los voluntarios con genotipo *1/*3 (prueba de K-W $p < 0.05$). Se observó la misma tendencia en el incremento de la AUC de prolactina, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (figura 33).

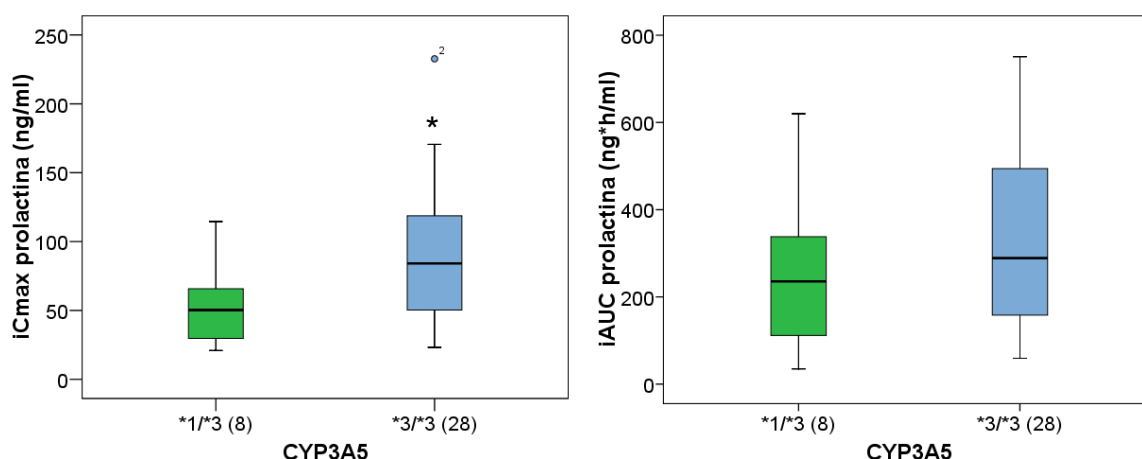


Figura 33. iCmax e iAUC de prolactina observados en los genotipos del CYP3A5 tras la administración de risperidona.

La secreción de prolactina observada en los voluntarios con genotipo *1/*3 fue menor que la observada en los voluntarios con genotipo *3/*3 (prueba de Kruskal-Wallis *p<0.05).

El polimorfismo Taq1A del receptor D₂ de dopamina también modulaba la secreción de prolactina (figura 34), debido a que los portadores del alelo A1⁺ mostraban niveles más altos de prolactina que los voluntarios con genotipo A2/A2 (prueba t iCmax con p=0.05 e iAUC con p<0.05).

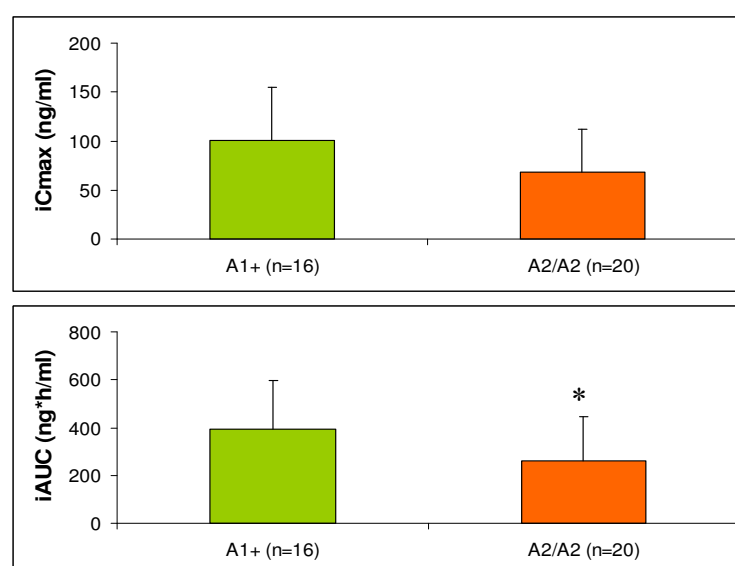


Figura 34. iCmax e iAUC de prolactina observados en los genotipos del polimorfismo Taq1A del gen DRD₂.

Prueba t para la igualdad de medias p=0.05 y p<0.05 respectivamente.

El resto de polimorfismos analizados no mostraron diferencias en la liberación de prolactina inducida por risperidona (ANEXO II).

Posteriormente, el análisis por regresión lineal multivariante únicamente confirmó al sexo como variable que influye en la iCmax e iAUC de prolactina ($p < 0.05$), descartándose la influencia de los polimorfismos de los genes CYP3A5 y DRD₂. Las mujeres mostraron mayores iCmax ($\Delta R^2 = 0.60$ $p < 0.001$) e iAUC ($\Delta R^2 = 0.68$ $p < 0.001$).

4 PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS: QTc

4.1 QUETIAPINA

El sexo y los polimorfismos del receptor 2A de serotonina, del DRD₃ y la COMT influían en los cambios observados en el QTc tras la administración de quetiapina (ANEXO II, prueba K-W $p < 0.05$).

Sin embargo, el análisis posterior de estos factores por el MLMMR demostró diferencias en QTc para los factores sexo y el polimorfismo His452Tyr del receptor 2A de serotonina.

El sexo influyó significativamente en los cambios observados en el QTc (figura 35). El QTc 1.5 h después de la administración de quetiapina fue más largo en mujeres y ligeramente más corto en hombres comparado con los valores basales (MLMMR $p < 0.05$ de la variable QTc 1.5h/QTc basal).

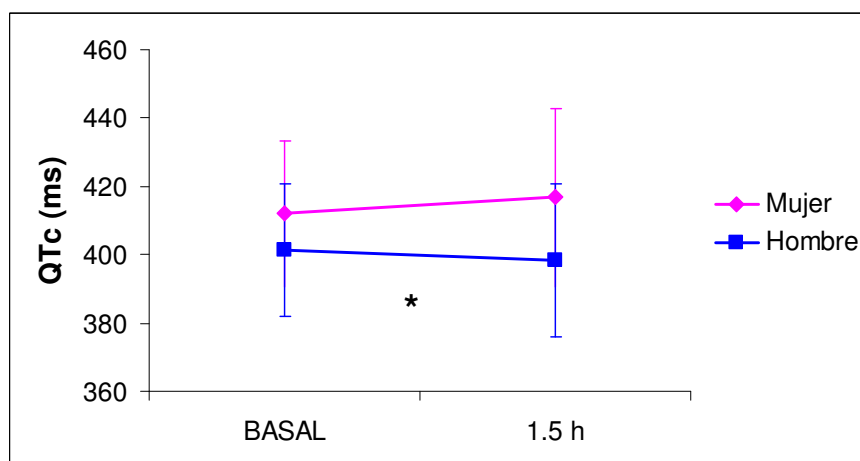


Figura 35. QTc registrados en cada sexo tras la administración de quetiapina.

En los voluntarios varones (N=18) apenas se modificó el intervalo QTc a la 1.5 h, mientras que en las mujeres (N=18) se produjo un leve aumento de este parámetro (+4 ms) a las 1.5 h de recibir quetiapina (prueba t * $p < 0.05$). Estos parámetros también fueron significativamente distintos entre sexos en el MLMR.

Asimismo, el QTc fue diferente en los distintos genotipos del polimorfismo His452Tyr del receptor 2A de serotonina (figura 36). En los voluntarios His/His el QTc fue más largo (+3 ms), mientras que en los portadores del alelo Tyr se acortaba (-9 ms; MLMR, $p < 0.05$ de la variable QTc 1.5h/QTc basal).

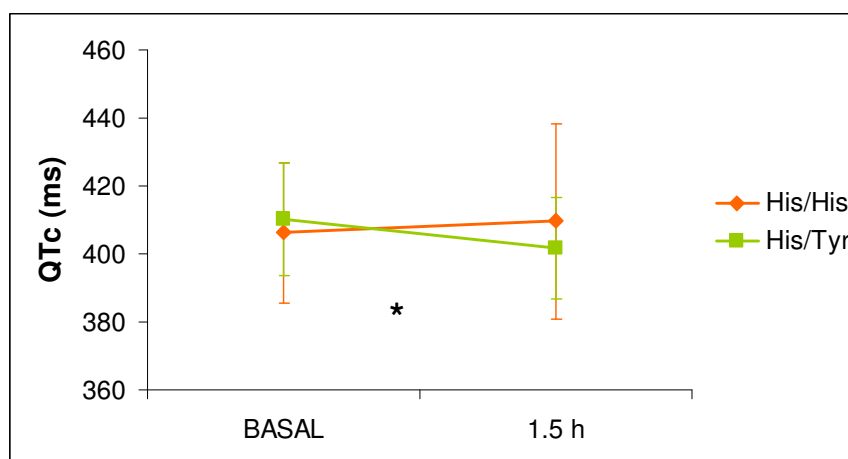


Figura 36. QTc de los distintos genotipos del polimorfismo His452Tyr de receptor 2A de serotonina en los voluntarios de quetiapina.

En los voluntarios con genotipo His/His (24/48) el QTc a las 1.5 h fue ligeramente modificado, mientras que en el grupo de voluntarios His/Tyr (6/12) fue más corto (prueba K-W * $p < 0.05$ del ratio QTc1.5h/QTc basal)

Además, se observó que se producía una interacción entre el sexo y el genotipo del polimorfismo His452Tyr del receptor de serotonina (MLMMR $p < 0.05$). Los hombres con genotipos His/His apenas modificaron su QTc, mientras que en las mujeres se alargó a las 1.5 h (figura 37). Dentro del genotipo His/Tyr, los varones mostraron una disminución del QTc más acusada que la observada en mujeres. El análisis de RLM no encontró una asociación significativa entre los factores sexo y genotipo His452Tyr y los cambios observados en el QTc.

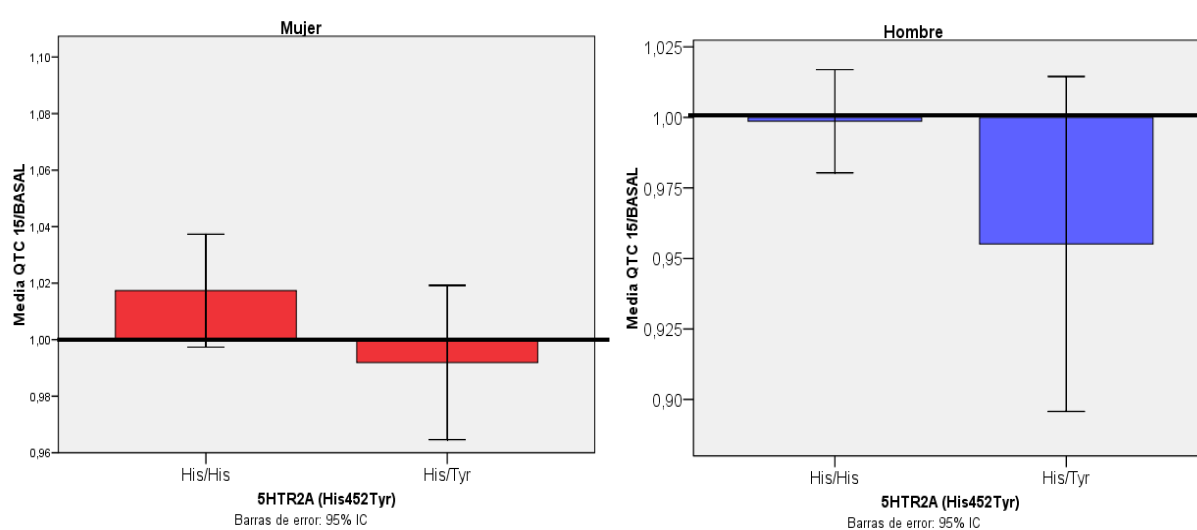


Figura 37. Ratio del parámetro QTc (1.5 h/basal) observado en los distintos genotipos del polimorfismo His452Tyr de receptor 2A de serotonina en cada sexo tras la administración de quetiapina.

En la tabla 20 se recogen los valores del QTc observados para las variables sexo y genotipos His452Tyr del receptor de serotonina.

Tabla 20. QTc observados en cada sexo y genotipos His452Tyr (5HT2A) tras la administración de quetiapina.

Sexo		QTc Basal (media e IC 95 %)		QTc 1.5 h (media e IC 95 %)	
Mujer	18/36	412.00	404.74-419.26	416.69	407.85-425.53
Hombre	18/36	401.22	394.66-407.78	398.4	390.8-405.9
5HT _{2A}		QTc Basal (media e IC 95 %)		QTc 1.5 h (media e IC 95 %)	
His/His	24/48	406.29	400.30-412.28	409.58	401.27-417.90
His/Tyr	6/12	410.33	399.81-420.86	401.67	392.19-411.15
Sexo*5HT _{2A}		QTc Basal (media e IC 95 %)		QTc 1.5 h (media e IC 95 %)	
Mujer*His/His		415.6	406.3-424.8	422.7	410.6-434.7
Mujer*His/Tyr		411.0	399.8-422.1	407.5	395.9-419.1
Hombre*His/His		397.8	390.8-403.1	396.4	386.9-405.9
Hombre*His/Tyr		409.0	370.4-447.5	390.0	374.4-405.5

El resto de polimorfismos analizados no mostraron diferencias en el QTc tras la administración de quetiapina (ANEXO II).

4.2 OLANZAPINA

Se observó que el sexo y los polimorfismos de la enzima CYP2D6 y del transportador de serotonina influían levemente en los cambios observados en los parámetros del ECG registrados tras la administración de olanzapina (prueba K-W $p=0.05$). La influencia de estos factores no se confirmó posteriormente mediante el análisis de MLMMR.

Las graficas del registro del QTc para cada sexo y polimorfismos analizados se encuentran recogidas en el ANEXO II:

4.3 RISPERIDONA

Los polimorfismos de las enzimas CYP1A2, CYP2D6 y del receptor 2A de serotonina (His452Tyr) influían en los cambios observados en el QTc registrados tras la administración de risperidona (prueba K-W $p < 0.05$). La influencia de estos factores solo se confirmó posteriormente para la enzima CYP2D6, mediante el análisis de MLMMR.

Se encontraron diferencias en el QTc a las 5 h en relación a los registrados a las 0 y 2 h entre los fenotipos del CYP2D6 (figura 38). En los voluntarios con fenotipo MU el intervalo QTc a las 5 h disminuyó respecto al registro basal, mientras que aumentó en los voluntarios MN y ML (MLMMR, $p < 0.05$ de la variable ratio QTc 5 h/QTc basal).

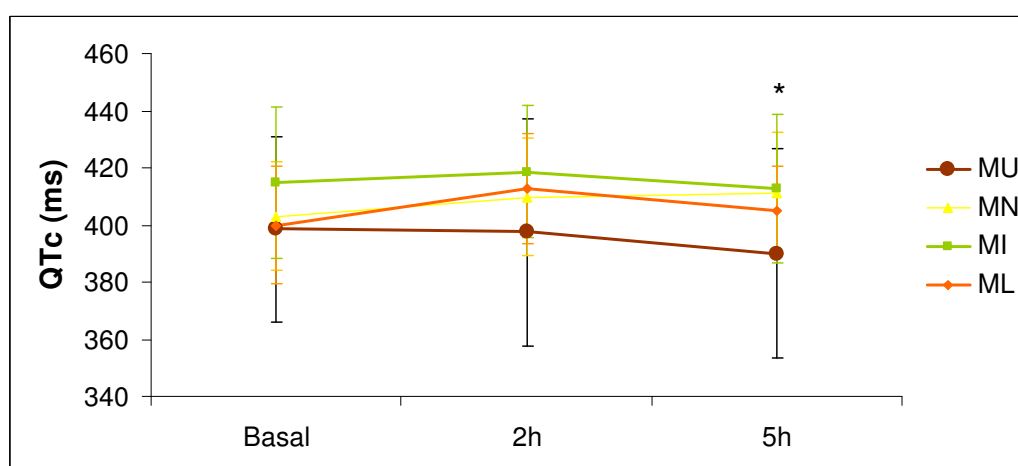


Figura 38. QTc para cada fenotipo CYP2D6 observado tras la administración de risperidona.

Los voluntarios con fenotipo MU (5/10) experimentaron un descenso del QTc a las 5 h, mientras que en los fenotipos MN (31/62) y ML (7/14) éste aumentó respecto al basal. Además, en los MI (27/54) el intervalo QTc permaneció constante (K-W $*p < 0.05$ de la variable ratio QTc 5 h/QTc basal).

El resto de polimorfismos analizados no mostraron diferencias en el QTc tras la administración de risperidona (ANEXO II).

5. REACCIONES ADVERSAS

La incidencia de las reacciones adversas (RA), es decir, acontecimientos adversos de causalidad posible y probable, durante los ensayos analizados se encuentra recogida en la tabla 21. Las reacciones adversas más frecuentes fueron somnolencia (46%), mareo (12%), cefalea (10.5%) y cansancio (10%). Además, la incidencia de las RAs somnolencia, mareo, cefalea, cansancio e hipotensión fue diferente con los distintos fármacos estudiados (prueba Chi-cuadrado $p<0.05$).

Se consideró que un voluntario ha sufrido una RA si al menos la ha desarrollado en alguno de los dos periodos; pero si ha tenido la misma RA en ambos periodos solo se contabiliza una vez. Las RA registradas en cada voluntario se encuentran recogidas en el ANEXO II. El fármaco que produjo más somnolencia fue olanzapina (92%, 61 de 66 voluntarios $p<0.05$), seguido de risperidona (47%, 34 de 72 voluntarios) y quetiapina (35%, 28 de 80 voluntarios).

Los voluntarios que recibieron olanzapina sufrieron mareos (21%, 14 de 66) con una frecuencia similar a los voluntarios de risperidona (19%, 14 de 72). Los voluntarios que recibieron quetiapina tuvieron la tasa de mareo más baja (5% 4 voluntarios de 80, $p<0.05$).

Sin embargo, solo un 3% (2 de 66) de los voluntarios que recibieron olanzapina desarrollaron cefalea frente a un 12.5% (10 de 80) y 22% (16 de 72) de los voluntarios de quetiapina y risperidona (Chi-cuadrado $p<0.05$). Además, el 27% de los voluntarios que participaron en olanzapina (18 de 66) y el 11% de los voluntarios de risperidona (8 de 72) tuvieron cansancio; esta reacción solo se dio en uno de los voluntarios de quetiapina (Chi-cuadrado $p<0.05$). El fármaco con mayor incidencia de hipotensión fue olanzapina (13.6%, 9 de 80), seguido de risperidona (2.7%, 2 de 72); en quetiapina solo se produjo un episodio de hipotensión (Chi-cuadrado $p<0.05$).

Tabla 21. Incidencia de las reacciones adversas desarrolladas con cada fármaco.

Reacción adversa	Quetiapina	Olanzapina	Risperidona	Total
Somnolencia	28	61	34	123*
Mareo	4	14	14	32*
Cefalea	10	2	16	28*
Cansancio	1	18	8	27*
Hipotensión ortostática	1	9	2	12*
Síncope	1	5	4	10
Sequedad de boca	2	5	1	8
Dificultad de concentración	-	2	1	3
Dolor abdominal	1	-	2	3
Disminución de libido	-	-	2	2
Prolongación QTc	1	1	-	2
Vómito	1	1	-	2
Pesadillas	2	-	-	2
Dismenorrea	2	-	-	2
Fiebre	-	-	2	2
Extrasístole ventricular	-	-	2	2
Hemorragia nasal	-	-	1	1
Espasmos piernas	-	-	1	1
Polidipsia	-	-	1	1
Insomnio	-	-	1	1
Malestar	-	-	1	1
Diarrea	-	-	1	1
Irritabilidad	-	1	-	1
Total de RAs	54	119	94	267
Voluntarios	80	66	72	218

En esta tabla se recogen las RA de todos los voluntarios participantes. * indica diferencias significativas en la incidencia de las distintas reacciones adversas entre los distintos fármacos (prueba Chi-cuadrado)

Se agruparon las RA en trastornos neurológicos, psiquiátricos, gastrointestinales, cardiovasculares, genitourinarios y generales (figura 39). Los voluntarios que participaron en los ensayos de olanzapina sufrieron más RA neurológicas, cardiovasculares y generales que los voluntarios que recibieron quetiapina y risperidona ($p<0.05$).

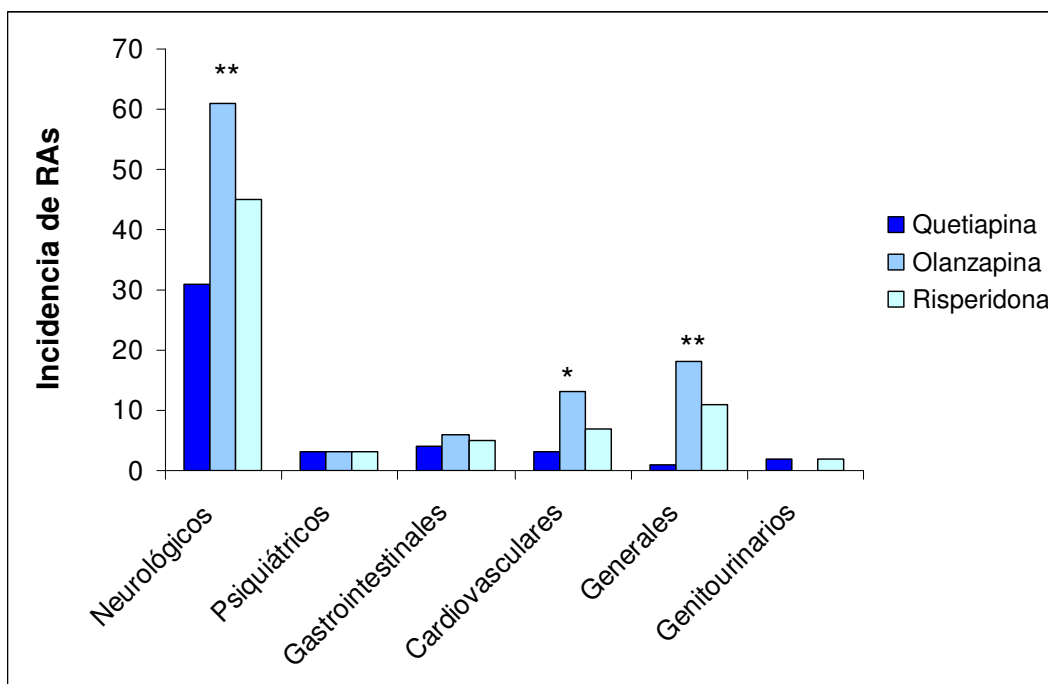


Figura 39. Incidencia de RAs con los distintos antipsicóticos analizados.

Los voluntarios que participaron en los ensayos de olanzapina desarrollaron más RA neurológicas, cardiovasculares y generales que los voluntarios que recibieron risperidona y quetiapina. Estos últimos fueron los que desarrollaron un menor número de RAs. Prueba Chi-cuadrado, * $p < 0.01$ y ** $p < 0.001$.

A pesar de que la incidencia de RAs era mayor en mujeres que en hombres (tabla 22), estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Tabla 22. Incidencia de las reacciones adversas en los distintos sexos.

Reacción adversa	Mujeres (101)	Hombres (117)
Neurológicas	62 %	63 %
Psiquiátricas	5 %	3.4 %
Gastrointestinales	5 %	8.5 %
Cardiovasculares	15 %	6.8 %
Generales	14 %	13.6 %
Genitourinarias	-	3.4 %

Los polimorfismos del CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, UGT1A1, DRD2 y SLC4A6 mostraron diferencias en la incidencia de alguna de las RA clasificadas como neurológicas (figura 40). El polimorfismo de la enzima CYP1A1 mostró diferencias significativas en la incidencia de las RA neurológicas (prueba Chi-cuadrado $p < 0.05$). Los voluntarios portadores del alelo *2 del CYP1A1 (84%) desarrollaron RA neurológicas con una incidencia mayor que los portadores del genotipo silvestre (60%).

Los genotipos de las enzimas CYP1A1 y CYP1A2 mostraron diferencias en el desarrollo de somnolencia (prueba Chi-cuadrado $p < 0.05$). Los voluntarios portadores del alelo *2 (79 %) del CYP1A1 mostraron un porcentaje de somnolencia mayor que la de los voluntarios con genotipo *1/*1 (53%). Asimismo, los voluntarios *1C (100%) del CYP1A2 desarrollaron más somnolencia que los voluntarios *1F (52%) y *1/*1 (61%). No obstante, tras el análisis por RLB, solo se observaron diferencias significativas en la incidencia de somnolencia entre sexos.

En el desarrollo de cefalea influyeron los polimorfismos de las enzimas CYP2B6, UGT1A1 y el polimorfismo Taq1A1 del receptor D₂ de dopamina (prueba Chi-cuadrado $p < 0.05$). Los voluntarios con genotipo T/T de la enzima del citocromo p450 2B6 tuvieron una mayor incidencia de cefalea (29%) que los voluntarios con genotipo G/G (11%) y G/T (10%). En cuanto a la enzima UGT1A1, los portadores del alelo *28 en homocigosis como en heterocigosis (15 y 19%) mostraron una incidencia de cefalea mayor que la de los voluntarios *1/*1 (7%). Por último, los voluntarios con genotipo A1/A1 del DRD2 mostraron una incidencia de cefalea de 30%, seguidos de los genotipos A1/A2 y A2/A2 con una incidencia del 20 y 9%. Se sometieron todas estas variables, más el fármaco, al análisis por RLB (tabla 23) y se observó que el fármaco y los polimorfismos del CYP2B6, UGT1A1 y DRD2 estaban asociados al desarrollo de cefalea.

Tabla 23. Análisis de RLB de la incidencia de cefalea en la población total de voluntarios sanos.

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95.0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Fármaco	-2.2	.83	6.9	1	.008	.109	.021	.565
CYP2B6	1.8	.65	8.3	1	.004	6.509	1.822	23.255
UGT1A1	1.3	.61	4.9	1	.026	3.878	1.174	12.814
DRD2	-1.1	.55	4.0	1	.044	.328	.111	.970
Constante	-2.2	.69	10.1	1	.001	.111		

Fármaco: olanzapina (1), quetiapina y risperidona (0). **CYP2B6:** G/G-G/T (0) y T/T (1). **UGT1A1:** *1/*1 (0) y *28 (1). **DRD2:** A1 (0) y A2/A2 (1).

En el desarrollo de mareos influyó el polimorfismo del transportador de serotonina. Los genotipos L/L y L/S tuvieron una incidencia de mareos muy similar (18 y 20%), mientras que solo un 6% de los voluntarios S/S desarrollaron este acontecimiento adverso (figura 40).

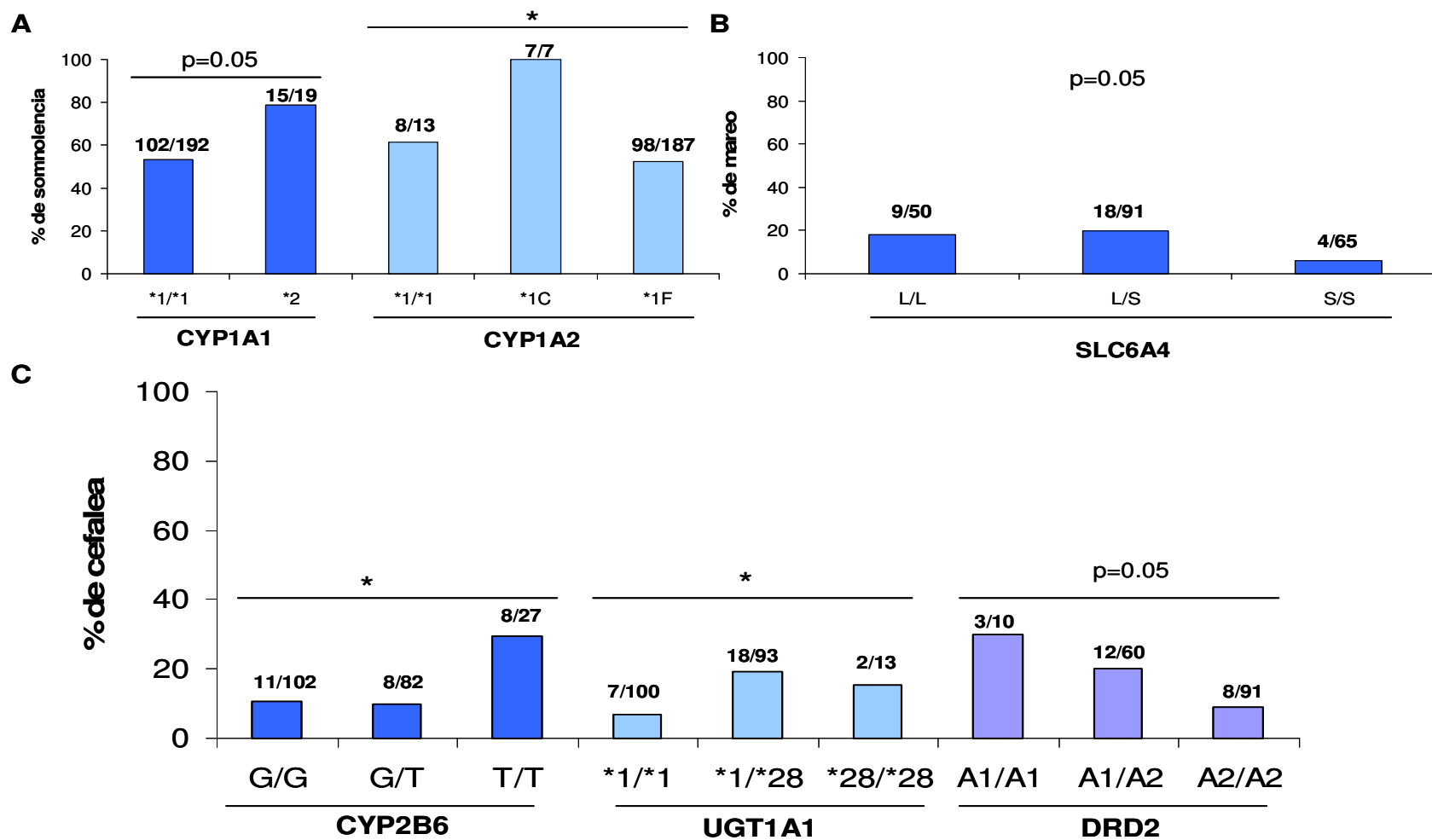


Figura 40. Incidencia de RAs neurológicas.

(A) Porcentaje de la RA somnolencia en los genotipos del CYP1A1 y CYP1A2. (B) Porcentaje de la RA mareo en los genotipos del SLC6A4. (C) Porcentaje de la RA cefalea en los genotipos del CYP2B6, UGT1A1 y DRD2. Prueba Chi-cuadrado * $p < 0.05$.

Las RA cardiovasculares se asociaron a los polimorfismos de la enzima CYP1A2 (síncope). Los voluntarios con fenotipo *1C del gen CYP1A2 (figura 41) desarrollaron en un porcentaje mayor la RA síncope (28%) comparados con el fenotipo silvestre (11%) y *1F (5%; Chi-cuadrado $p < 0,05$).

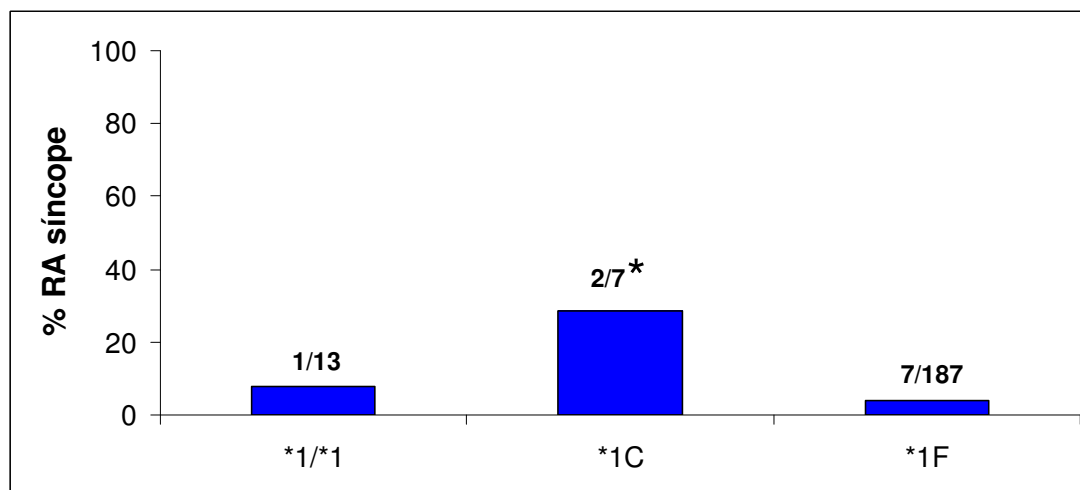


Figura 41. Fenotipo del CYP1A2 e incidencia de la reacción adversa síncope.

Los de voluntarios con fenotipo *1C desarrollaron síncope en un mayor porcentaje que los otros fenotipos (* $p < 0.05$).

No se encontraron diferencias entre los genotipos del resto de polimorfismo analizados y las reacciones adversas psiquiátricas, gastrointestinales, genitourinarias y generales.

5.1 QUETIAPINA

De los 80 voluntarios que participaron en los dos ensayos de quetiapina, 34 desarrollaron acontecimientos adversos con una relación de causalidad posible o probable (RA). Por sexos, las mujeres desarrollaron más reacciones adversas (56%) que los varones (41%) aunque no se observaron diferencias en la incidencia de las distintas RAs. La reacción adversa más frecuente fue somnolencia (52%), seguida de cefalea (18.5%) y mareo (7%).

El desarrollo de RA neurológicas se asoció al fenotipo del enzima CYP2C9 (Chi-cuadrado $p<0.05$). Esta asociación era más significativa cuando se analizaba la relación entre el fenotipo CYP2C9 y la somnolencia ($p<0.01$). Los voluntarios portadores del alelo *3 presentaban menor tasa de somnolencia (20%, 2 de 10 portadores) que los que portaban el alelo *2 (62%, 13 de 21 voluntarios) y el genotipo silvestre (25%, 12 de 47).

El fenotipo de la enzima CYP1A1 afectaba moderadamente al desarrollo de somnolencia (Chi-cuadrado $p=0.06$). Así, los voluntarios portadores del alelo *2 (71%, 5 de 7) mostraron una tasa de somnolencia más alta que la observada en los portadores del genotipo silvestre (31%, 22 de 72).

Por último, el genotipo del receptor de glutamato (GRIN2B) se asoció al desarrollo de RAs neurológicas (Chi-cuadrado $p<0.05$). Los voluntarios portadores del genotipo T/T (83%, 5 de 6) mostraron una tasa alta de RAs neurológicas comparadas con la incidencia de estas RAs en los voluntarios con genotipos C/C (32%, 14 de 44) y C/T (38%, 11 de 29). También se observó una asociación entre el genotipo GRIN2B y la somnolencia ($p<0.05$).

En la figura 42 se recogen todos los genes que influyeron significativamente en el desarrollo de RAs neurológicas.

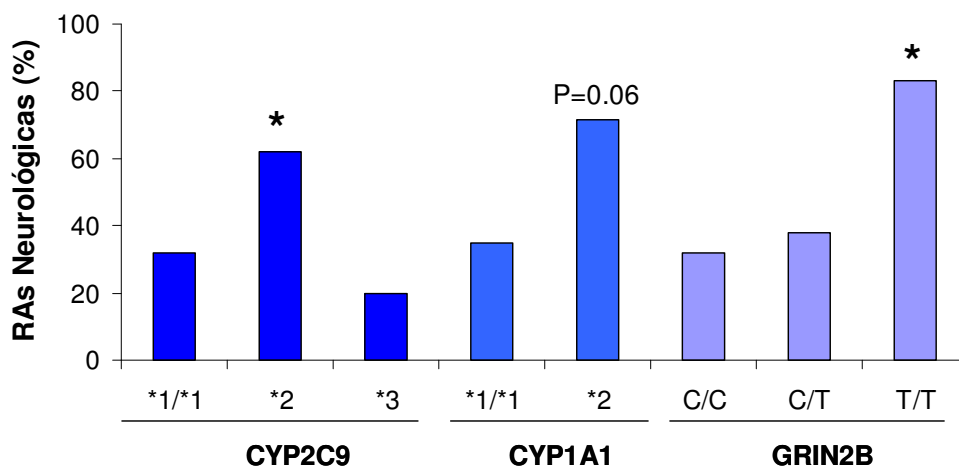


Figura 42. Incidencia de RAs neurológicas en los fenotipos CYP2C9, CYP1A1 y GRIN2B.

Prueba Chi-cuadrado * $p < 0.05$.

El análisis de todas las variables anteriores por RLB solo encontró asociación entre el genotipo CYP1A1 y las RAs neurológicas (coeficiente B=1.9, $p < 0.05$).

No se encontraron diferencias entre los genotipos del resto de polimorfismos analizados y las reacciones adversas psiquiátricas, gastrointestinales, cardiovasculares, genitourinarias y generales.

5.2 OLANZAPINA

En los ensayos de olanzapina, 62 voluntarios de los 66 que participaron desarrollaron al menos una RA. Por sexos, las mujeres desarrollaron 90 reacciones adversas y 82 los varones. No se encontraron diferencias entre los dos ensayos ni entre sexos en el desarrollo de las reacciones adversas (Chi-cuadrado $p < 0.05$).

El análisis de la asociación entre los polimorfismos y las RA mostró que el polimorfismo Taq1A del DRD₂ estaba implicado en el desarrollo de RAs generales (figura 43). Los voluntarios portadores del genotipo A1/A1 (4 de 5 voluntarios) eran más susceptibles de sufrir reacciones adversas de carácter general (cansancio, $p < 0.05$) que los voluntarios con genotipo A1/A2 (5 de 18) y A2/A2 (8 de 35).

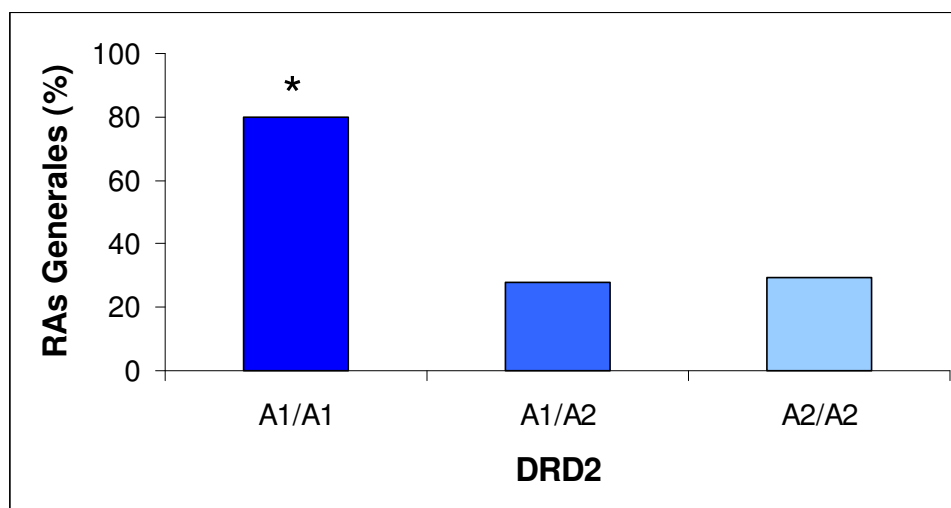


Figura 43. Porcentaje de voluntarios que desarrollaron cansancio en los genotipos del polimorfismo Taq1A del DRD₂.

Chi-cuadrado * $p < 0.05$.

No se encontraron diferencias entre los genotipos del resto de polimorfismos analizados y las reacciones adversas neurológicas, psiquiátricas, gastrointestinales, cardiovasculares ni genitourinarias.

5.3 RISPERIDONA

En los ensayos de risperidona, 53 voluntarios de los 72 que participaron desarrollaron al menos una RA. No se encontraron diferencias entre ambos ensayos. Por sexos, las mujeres desarrollaron 84 reacciones adversas y 41 los varones ($p < 0.05$).

Las reacciones adversas neurológicas fueron más frecuentes en mujeres (figura 44) que en hombres (Chi-cuadrado $p < 0.05$). Dentro de las RAs neurológicas, las mujeres desarrollaron más mareos ($p < 0.05$) y somnolencia ($p < 0.05$) que los varones.

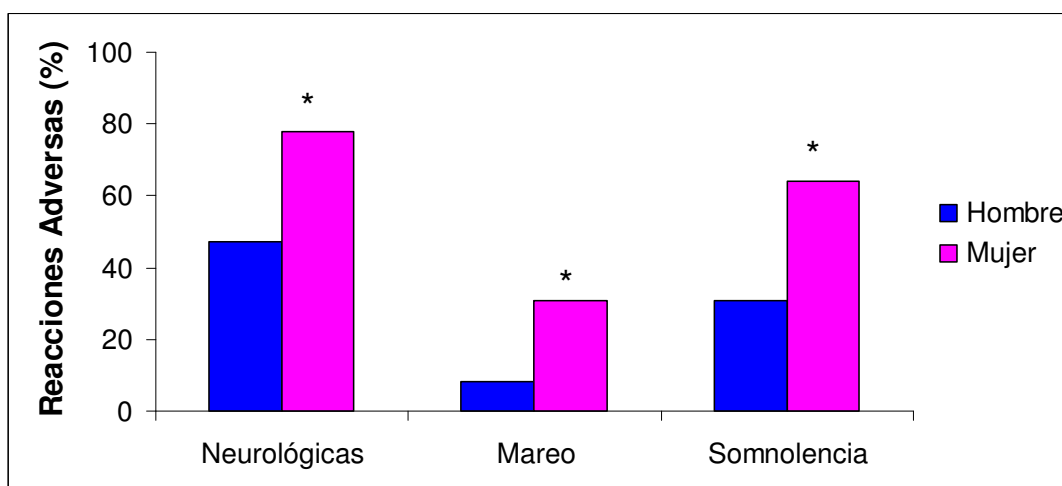


Figura 44. Porcentaje de mujeres y hombres que desarrollaron reacciones adversas neurológicas, mareo y somnolencia.

Chi-cuadrado * $p < 0.05$.

Los genotipos de las enzimas CYP2C19, CYP2B6, de la glicoproteína p (MDR1) y el receptor de dopamina D2 mostraron diferencias significativas en el desarrollo de RA neurológicas (Chi-cuadrado $p < 0.05$, figura 45).

Los voluntarios con fenotipo ML y MI del CYP2C19 tuvieron una incidencia de RAs neurológicas [100% (3 de 3 voluntarios) y 82% (14 de 17), respectivamente] mayor que la del fenotipo silvestre (54%; 28 de 52).

Asimismo, los voluntarios portadores del genotipo A1/A1 y A1/A2 del receptor D2 de dopamina eran más susceptibles de sufrir RAs neurológicas [75% (3 de 4) y 78% (21 de 27)] que los voluntarios con genotipo A2/A2 [49 % (19 de 39 voluntarios)]. El posterior análisis RLB demostró la asociación de las variables sexo, genotipo CYP2C19 y DRD2 con la incidencia de RA neurológicas (tabla 24).

Tabla 24. Análisis de RLB de la incidencia de RA neurológicas con risperidona.

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95.0% para EXP(B)	
Sexo	-1.4	.58	6.0	1	.014	.23	.075	.750
DRD2	-1.4	.60	5.8	1	.016	.23	.073	.763
CYP2C19	1.6	.73	5.1	1	.023	5.37	1.264	22.884
Constante	1.7	.62	7.7	1	.005	5.62		

Sexo: Mujer (0) y Hombre (1). **DRD2:** A1 (0) y A2/A2 (1). **CYP2C19:** MN (0) y MI-ML (1).

Por otra parte, el polimorfismo del gen CYP2B6 influía en la incidencia de cefalea (figura 48 $p<0.05$). Los voluntarios portadores del genotipo T/T del gen CYP2B6 tenían mayor incidencia de cefalea (5 de 7 voluntarios, 71%) que los voluntarios T/G (5 de 29, 17%) y los voluntarios G/G (6 de 36, 17%).

Además, los voluntarios portadores del genotipo T/T (6 de 13 voluntarios, 46%) de la glicoproteína P también mostraron una tasa de cefalea significativamente mayor que la de los genotipos C/T (8 de 41 voluntarios, 19 %) y C/C (2 de 18 voluntarios, 11%).

Estas variables (CYP2B6 y MDR1), junto al sexo, también se asociaron en el análisis por RLB (tabla 25).

Tabla 25. Análisis de RLB de la incidencia de cefalea con risperidona.

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95.0% para EXP(B)	
Sexo	-.57	.65	.77	1	.379	.561	.155	2.030
CYP2B6	2.63	.95	7.57	1	.006	13.942	2.134	91.072
MDR1	1.52	.72	4.42	1	.036	4.571	1.109	18.850
Constante	-1.69	.47	12.57	1	.000	.184		

Mujer (0) y Hombre (1). CYP2B6: G/G-G/T (0) y T/T (1). MDR1: C/C-C/T (0) y T/T (1).

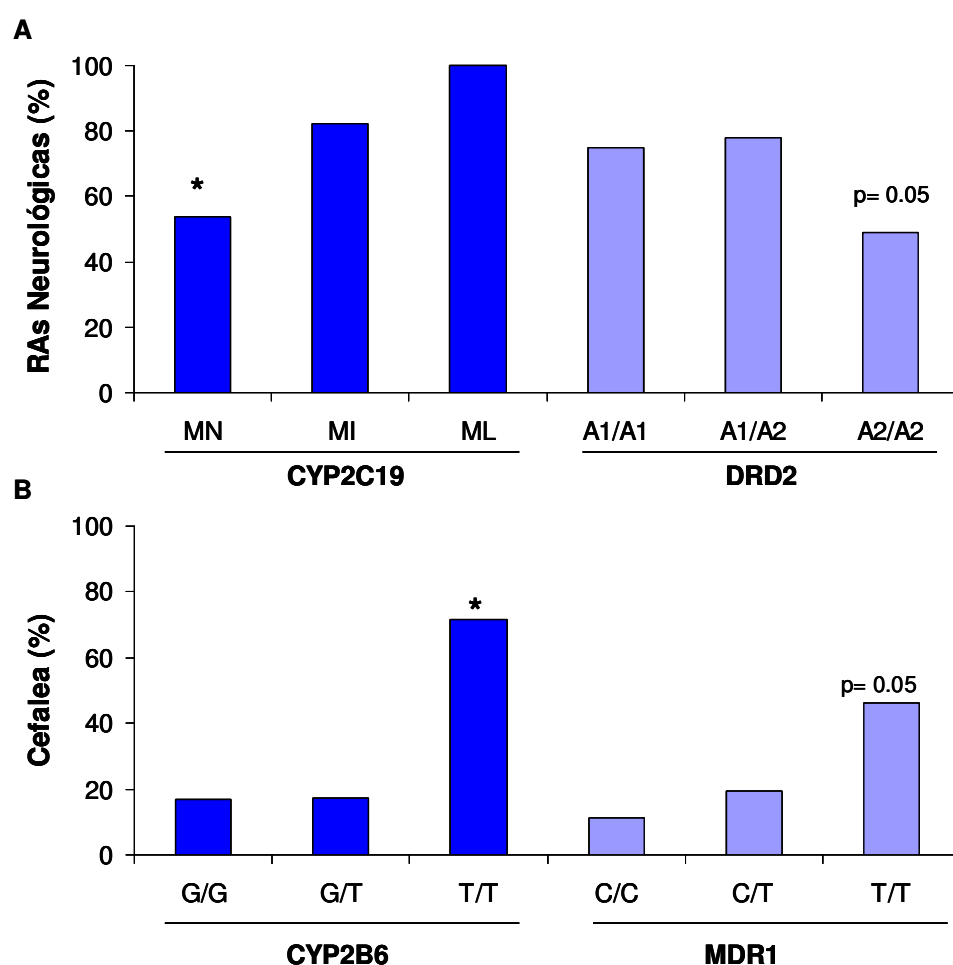


Figura 45. Porcentaje de voluntarios con RA neurológicas en los fenotipos del CYP2C19 y genotipos del DRD2 (A) y porcentaje de voluntarios con cefalea en los genotipos del CYP2B6 y glicoproteína p (MDR1) (B).

Chi-cuadrado *p<0.05.

El desarrollo de reacciones adversas generales estaba modulado por el fenotipo del CYP2C19 y por los genotipos del GRIN2B (figura 46 $p<0.05$). Los voluntarios con fenotipo ML y MI del CYP2C19 tuvieron una incidencia de RA generales [67 % (2 de 3 voluntarios) y 23% (4 de 17), respectivamente) mayor que la del fenotipo silvestre [10%; (5 de 52)].

A su vez, los voluntarios portadores del genotipo C/C del GRIN2B eran más susceptibles de sufrir RAs generales [24%, (10 de 41)] que los voluntarios portadores del alelo T [3%, (1 de 31)].

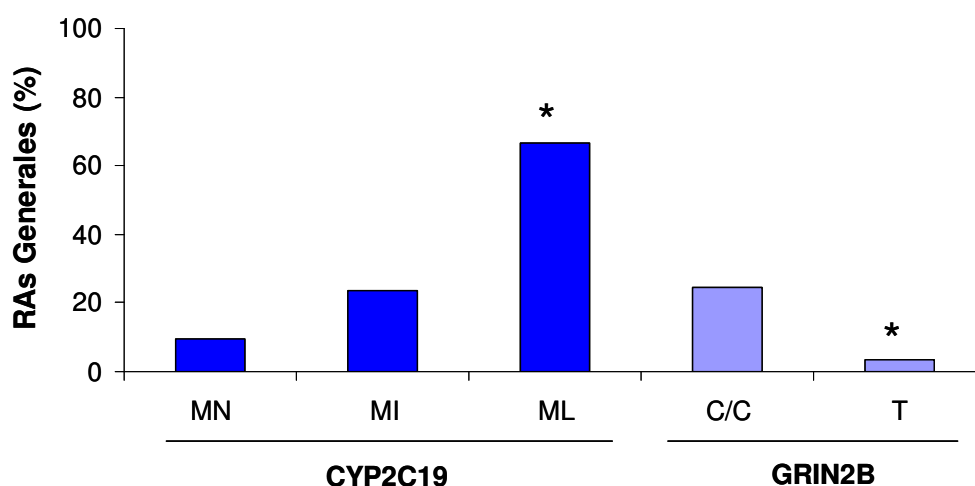


Figura 46. Porcentaje de voluntarios que desarrollaron RA generales en los fenotipos del CYP2C19 y en los genotipos del GRIN2B.

El desarrollo de reacciones adversas gastrointestinales estaba influenciado por el gen UGT1A1. Solo los voluntarios con genotipo del *1/*1 (5 de 34, 15%) desarrollaron reacciones gastrointestinales ($p<0.05$).

Además, el desarrollo de RA cardiovasculares fueron más comunes en los voluntarios con genotipo T/T (36.5%) del polimorfismo 102 C/T del 5HTR2A que en los voluntarios con genotipo C/C y C/T (9 y 2.5%, $p<0.05$).

No se encontraron diferencias entre los genotipos del resto de polimorfismos analizados y las reacciones adversas psiquiátricas y genitourinarias.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS

1.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

En este estudio se han utilizado los datos farmacocinéticos, farmacodinámicos y de seguridad de varios estudios de bioequivalencia realizados en voluntarios sanos, para determinar si las variables genéticas pueden explicar, al menos en parte, la variabilidad individual observada en estos procesos.

Los estudios en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos plantean complicaciones metodológicas debidas a los factores asociados a su patología como son haber recibido o estar recibiendo otros tratamientos, el periodo de adaptación y ajuste a la dosis óptima; además, del periodo de tiempo necesario para que se establezca la respuesta al fármaco. Asimismo, los diferentes grados y tipología de una misma enfermedad psiquiátrica y la superposición de los síntomas de la enfermedad con los efectos adversos derivados del tratamiento pueden contribuir a que se enmascare el efecto farmacogenético.

Los estudios en voluntarios sanos carecen de estos factores de confusión debido a los estrictos criterios de inclusión que hacen de esta población un grupo de características fisiológicas muy homogéneo, no tienen ningún tipo de patología, no reciben ningún fármaco excepto el que se está estudiando, y además los dos sexos suelen estar representados en el mismo número. Por lo tanto, se puede estudiar de forma precisa el efecto genético en la variabilidad individual. Por supuesto, este modelo tiene importantes carencias, debido a que generalmente se utiliza una sola dosis y no se puede estudiar los efectos derivados del tratamiento a largo plazo. Obviamente, también están

limitados el determinar la respuesta al fármaco y la mejoría de la patología. Sin embargo, la información recopilada en los estudios con voluntarios sanos puede contribuir a la identificación de marcadores genéticos y fisiológicos, que expliquen la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica, así como ciertos aspectos de la seguridad, que se observan en esta etapa del estudio de un fármaco.

En este estudio los voluntarios tenían todos el mismo rango de edad y ambos sexos estaban balanceados (excepto en uno de los ensayos de quetiapina). Es importante destacar que se han analizado los resultados obtenidos en ambas formulaciones porque en todos los ensayos se logró la bioequivalencia, y se ha aplicado un método estadístico que permite corregir el factor de repetición por lo que los genotipos que están representados por pocos individuos han podido ser analizados. Además, se ha aplicado la corrección por peso debido a que este factor era significativamente mayor en hombres.

1.2 DISTRIBUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS

Frecuencias genotípicas y alélicas de las enzimas metabolizadoras

En este estudio se han analizado 61 polimorfismos de genes que codifican distintas enzimas metabolizadoras de fármacos (CYPs y UGT1A1) en una población de voluntarios sanos españoles. A continuación se discutirán las frecuencias observadas en nuestra población, así como las descritas para otras poblaciones españolas y caucásicas.

CYP1A1

Durante este estudio se han analizado el polimorfismo rs1048943 (*2) del CYP1A1 que produce el cambio de la isoleucina de la posición 462 de la proteína por una valina. La frecuencia obtenida para este alelo en nuestra población (5%) fue similar

a la descrita en una población española (8%) [117] y a la descrita por el proyecto Hapmap para la población CEU ("Utah residents with ancestry from northern and western Europe") (8%) [220].

CYP1A2

El alelo de mayor prevalencia en nuestra población fue el alelo *1F del gen CYP1A2 (71%). Estos resultados son similares a los descritos previamente en una población holandesa [221] y a la descrita en la población CEU del Hapmap [220]. Sin embargo, estas frecuencias difieren significativamente de las descritas en un grupo de controles británicos (32%) [222]. No obstante, la población genotipada en este último estudio era pequeña (n=45), por lo que estas diferencias pueden ser debidas al tamaño muestral.

Sin embargo, la frecuencia del alelo *1C en nuestros voluntarios (2%) fue significativamente menor a la frecuencia descrita para la población CEU (8%) [220]. En relación a los estudios realizados en poblaciones europea y española, la incidencia del alelo *1C en nuestra población está en consonancia con las descritas previamente (1%) [221,222]. Aunque de las poblaciones analizadas por el proyecto Hapmap, la población CEU es una de las más cercanas a la población española, no hay que olvidar que se ha descrito en distintos estudios el gradiente de alelos sur-norte que produce que haya diferencias notables en las frecuencias alélicas de ciertos genes entre las poblaciones mediterráneas y norte-europeas [139,142]. Por tanto, las diferencias observadas en el alelo *1C podrían deberse al origen centro-europeo de la población CEU.

CYP2B6

Hasta hace pocos años, se pensaba que la enzima CYP2B6 tenía un papel poco relevante en el metabolismo de fármacos, sin embargo está implicada en el metabolismo de aproximadamente un 8% de los fármacos de uso común ($n > 60$), incluidos la ciclofosfamida, tamoxifeno, efavirenz, bupropion y propofol [238]. La enzima CYP2B6 es altamente inducible por fármacos y otros xenobióticos [239], mostrando una alta variabilidad inter-individual en los niveles de expresión (20 a 250 veces), debida en parte a las diferencias genéticas [239-241]. Se han descrito un importante número de polimorfismo en este gen, algunos en desequilibrio de ligamiento creando variantes haplotípicas [100]. En este estudio hemos examinado el polimorfismo localizado en la posición 516 (G>T), encontrando el alelo T representado por el 32%, muy similar a la frecuencia descrita para la población CEU (25%) [220].

CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19

En cuanto a los polimorfismos del CYP2C8, el alelo *3 (13%) fue el más común después del alelo silvestre en nuestra población, no obstante su frecuencia fue algo menor que la descrita anteriormente en población española (17%) [224]. Nuestro grupo, había descrito previamente las frecuencias de los alelos *2 (2 %), *3 (11 %), *4 (7 %) y *5 (0) en un estudios realizado en voluntarios sanos (distintos de los voluntarios que han participado en este ensayo) [223], observando una frecuencia del alelo CYP2C8*3 algo menor (ns) a la observada en este estudio. Hay que destacar que se han examinado 211 voluntarios, mientras que en el ensayo anterior solo se dispuso de 69 sujetos. La frecuencia del alelo *3 observada en nuestro estudio está en consonancia con los datos recogidos en el proyecto Hapmap para la población CEU (14%).

Por otra parte, la frecuencia de los tres alelos más comunes en raza caucásica del gen CYP2C9 (*1, *2 y *3), se ha descrito con anterioridad [224,225] con resultados muy similares a los obtenidos en la población examinada en este estudio. Los alelos *2 y *3 se dieron con una frecuencia del 12% y 8% en nuestro grupo, frecuencia muy cercana a la descrita en población española (19 y 10%) [242] y algo mayor que la descrita en la población CEU (10.5 y 6%) [220].

En relación al gen CYP2C19, el alelo CYP2C19*2 es la variante más común en raza caucásica, en nuestro trabajo su frecuencia es 15%, un dato acorde con lo descrito en otras poblaciones europeas analizadas [47,225]. No encontramos en nuestro estudio ningún sujeto que portase el alelo CYP2C19*3.

CYP2D6

El gen CYP2D6 es un gen altamente polimórfico y ha sido exhaustivamente investigado por su interés farmacológico y su relevancia clínica. Las frecuencias de las mutaciones más comunes halladas en nuestra población fueron similares a las descritas por otros autores en población caucásica [139,225]; excepto en la frecuencia del alelo CYP2D6*2. Menoyo y cols determinaron la frecuencia alélicas del alelo *2 en un 40% en población española, mientras que Scordo y cols, en población italiana, no encontró el alelo *2 (excepto duplicado). En nuestro grupo, la frecuencia del CYP2D6*2 fue del 15%.

Las diferencias observadas en la distribución del alelo *2 entre nuestro estudio y el de Menoyo y cols, se podrían explicar por el diferente tamaño muestral de los estudios (204 y 105 voluntarios respectivamente). Por otra parte, en este estudio se determinan los haplotipos *35 y *41 compuestos por las variantes incluidas en el alelo

*2 más el cambio vall1met o el defecto de splicing en la posición 2988G>A respectivamente. Mientras que en el estudio de Menoyo y cols estos alelos, *35 y *41, no se determinaron por lo que las diferencias observadas en las frecuencias del alelo *2 entre esta población española y nuestra población pueden ser debidas a este hecho. Así, si sumamos las frecuencias de los alelos *2 (15%), *35 (8%) y *41 (9%) en nuestra población obtenemos una frecuencia alélica del 32%, muy cercana al 40% observado por Menoyo y cols.

Por otra parte, las frecuencias de la población de Menoyo y cols son muy similares a las observadas en la población CEU de origen centro-europeo. No obstante, la relevancia clínica de estas diferencias podría ser mínima, debido a que el alelo CYP2D6*2 presenta un actividad enzimática similar a la del alelo silvestre y como comentamos a continuación no se han encontrado diferencias significativas entre la frecuencia de MN en nuestra población y otras poblaciones españolas, incluidas la de Menoyo y col [139,142].

Hemos dividido la población según los genotipos en cuatro grupos: metabolizadores ultrarrápidos (6%), metabolizadores normales (50%), metabolizadores intermedios (38%) y metabolizadores lentos (6%). Esta clasificación se ha hecho de acuerdo al criterio descrito por Gaedigk y cols [218]. En nuestro estudio se observa una frecuencia de metabolizadores lentos similar a los estudios previos en sujetos caucásicos españoles e italianos donde cifran los metabolizadores lentos entre un 6-8% de la población [228,229]. No obstante, los datos difieren en la frecuencias de ML (3.4%) descrita por Menoyo y cols [139]. Con respecto a las frecuencias de los MN y MI observadas en nuestros voluntarios, estaban dentro de las frecuencias descritas anteriormente (53 y 35% respectivamente) [139,228]. Por último, la frecuencia de MU

en nuestra población fue similar a la descrita en el resto de poblaciones comentadas [139,228,229].

CYP3A4 y CYP3A5

La familia de CYPs más importante en el metabolismo de fármacos es la CYP3A. Por lo tanto, una buena caracterización de sus alelos, así como de su distribución en las distintas poblaciones, puede ayudar a identificar los posibles efectos de estos polimorfismos en la respuesta terapéutica.

Hay pocos datos relativos a la frecuencia de los polimorfismos de los genes que codifican para el CYP3A4 y CYP3A5. La frecuencia del alelo CYP3A4*1B y del alelo CYP3A5*3 en nuestra población fue del 5% y 91%, muy similar a la descrita con anterioridad en la población española [226,227] y muy similar a la descrita en la población CEU del Hapmap [220].

UGT1A1

Esta enzima es la responsable del metabolismo de la bilirrubina, y otros compuestos endógenos (estrógeno, hormona tiroidea) así como de compuestos xenobióticos como el irinotecán [243].

En el promotor y el exon 1 se encuentran los polimorfismos más comunes de la UGT1A1: una inserción/delección de (TA)₆/(TA)₇ que produce el denominado alelo *28 (7 repeticiones) y el cambio de una glicina por una arginina en la posición 71 (variante UGT1A1*6) [244,245]. En este estudio se ha determinado la frecuencia del alelo *28 en nuestra población de voluntarios sanos (29%), muy similar a la descrita en población caucásica (39%) [230].

Frecuencias genotípicas y alélicas del MDR1, SLC6A4, 5HT_{2A}, DRD₂, DRD₃, COMT y GRIN2B

MDR1 (Glicoproteína P)

La glicoproteína P es un transportador de membrana, que tiene como sustratos a numerosos fármacos, y cuya función es expulsarlos de la célula. Por lo tanto, los polimorfismos que residan en regiones reguladoras de la expresión de este gen pueden modular indirectamente la biodisponibilidad de un fármaco. Uno de los polimorfismos más estudiados es el C3435T que ha sido relacionado con los niveles de expresión y funcionalidad de la proteína [162].

La frecuencia del alelo T en nuestra población de sujetos (48%) fue idéntica a la descrita anteriormente por Henríquez-Hernández y col en población española [231]. Tampoco se observaron diferencias respecto de la descrita para la población CEU en el proyecto Hapmap [220].

SLC6A4 (Transportador de serotonina)

El polimorfismo del promotor del gen del transportador de serotonina (inserción/delección) ha sido estudiado exhaustivamente debido a su implicación en la respuesta a antidepresivos [173]. En nuestros voluntarios los genotipos L/L, L/S y S/S se distribuyeron con unas frecuencias del 24%, 44% y 32% respectivamente. Recientemente en población española se ha descrito la frecuencia de estos genotipos [233], con una frecuencia del genotipo S/S mucho menor (22%) que la encontrada en nuestro grupo. En relación a la frecuencia alélica, el alelo S fue el más común en nuestra población (56%), a diferencia de lo que ocurre en otros estudios en población noruega (37% $p < 0.05$) [232] y en población española (46%, ns) [233].

5HT_{2A} (Receptor de serotonina 2A)

Se han analizado dos polimorfismos del gen del receptor 2A de serotonina, la mutación sinónima en la posición 102 C/T y el polimorfismo His452Tyr. Los alelos 102-T y 452-Tyr se distribuyeron en nuestra población de voluntarios de forma similar a lo descrito en el proyecto Hapmap (45 y 7.5% respectivamente) [220]. Igualmente, el alelo T del polimorfismo 102C/T, ligado al polimorfismo del promotor -1438 A/G, se dio en una frecuencia similar a la descrita por Peñas-Lledo y cols [234].

DRD₂ y DRD₃ (Receptores de dopamina D₂ y D₃)

La determinación de las frecuencias alélicas de los polimorfismos de los receptores de dopamina, así como de serotonina, son de crucial valor en un estudio farmacogenético con antipsicóticos. Por esa razón, a pesar de que el chip de ADN no incluía una variante alélica del receptor DRD₂, asociado en multitud de estudios a la etiopatogenia de diversas enfermedades psiquiátricas y neurológicas, y en la respuesta a fármacos [73,74,168,175,177,179-181,183,236,246], decidimos incluir este polimorfismo (Taq1A) en el genotipado de nuestros voluntarios.

Las frecuencias obtenidas en el alelo A1 del polimorfismo Taq1A del receptor D₂ de dopamina, descrito por producir una menor densidad de receptores de dopamina D₂ en el estriado [175,176], fue del 25% en nuestra población, ligeramente menor que la descrita anteriormente en población española (32.67%) y mayor que en la población noruega (20%) [232,235]. Estas diferencias observadas, no las podemos justificar por el tamaño muestral ya que estos estudios analizaron un número de sujetos muy similar al nuestro (150 y 250 controles).

En relación al polimorfismo Ser9Gly del receptor D₃ de dopamina, las frecuencias del alelo Ser (64%) y Gly (36%) fueron muy similares a las descritas recientemente [236] en población española (65 y 35%, respectivamente).

COMT (Catecol-O-Metil-Transferasa)

En este estudio se ha analizado la distribución del polimorfismo de la enzima COMT que se produce en la posición 108 de la proteína lo que da lugar al cambio de una valina (Val) por una metionina (Met). La frecuencia descrita del alelo Met en la población CEU del Hapmap fue similar a la encontrada en nuestro estudio (49%) [220].

GRIN2B

La frecuencia del alelo T del polimorfismo de la subunidad 2B del receptor de la subunidad del receptor NMDA (C2662T) analizado en nuestra población (25%) fue muy similar a la descrita en población europea (30%) y en el proyecto Hapmap (21%) [220,237].

Conclusión

Por lo tanto, de los resultados obtenidos en este trabajo, podemos concluir que las frecuencias alélicas de los polimorfismos analizados concuerdan con las observadas en otras poblaciones españolas y europeas, excepto en los polimorfismos CYP1A2*1C, CYP2D6*2 y el alelo S del SLC6A4 ($p < 0.05$). En consecuencia, nuestra población de voluntarios sanos podría utilizarse como referencia para estudios caso-control.

1.3 DISTRIBUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS ENTRE FÁRMACOS

Nuestra población de voluntarios (n=211) está compuesta por sujetos sanos que han participado en ensayos clínicos de bioequivalencia con 3 fármacos antipsicóticos. Por ello se consideró oportuno investigar si las 3 subpoblaciones de voluntarios son representativas de la población total de estudio. No se han detectado diferencias entre la población total y cada una de ellas excepto para los genotipos CYP2C8 y DRD₃ lo que sugiere que todos los estudios realizados en los distintos fármacos son representativos de la diversidad genotípica de la población.

1.4 DISTRIBUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS ENTRE SEXOS

No se observaron diferencias alélicas ni genotípicas entre sexos, por lo que las diferencias observadas entre hombres y mujeres en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos no se pueden achacar a una distribución de polimorfismos desigual entre sexos.

2. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICOS

2.1 QUETIAPINA

Influencia del sexo en la farmacocinética de quetiapina.

El sexo es un factor que influye notablemente en la farmacocinética de distintos fármacos. Los fármacos liposolubles tienen mayor volumen de distribución y vida media en mujeres. Además, las mujeres tienen menor secreción de ácido y motilidad

gástrica, lo que junto a un menor ratio del metabolismo y menor eliminación renal propicia que, las mujeres en general, tengan mayores concentraciones plasmáticas de fármaco [247,248]. En distintos estudios se ha descrito una menor actividad enzimática de las proteínas metabolizadoras CYP1A2, CYP2E1 y UGTs en mujeres; sin embargo, las enzimas CYP3A4, CYP2A6 y CYP2B6 muestran una mayor activación con respecto a los varones [249]. Otras enzimas metabólicas como CYP2C9, CYP2D6, y NAT2 no parecen estar influidas por el sexo [249].

En nuestros datos, el sexo parece influir en el metabolismo de quetiapina, las mujeres muestran un metabolismo más efectivo que el de los varones (AUC un 16% menor). La enzima que desempeña un papel fundamental en el metabolismo de quetiapina es el CYP3A4, y dado que se encuentra más activada en mujeres produciría niveles plasmáticos de quetiapina menores que los encontrados en hombres.

Un factor de confusión en el efecto del sexo puede ser la diferencia de peso; pero en este estudio se puede descartar debido a que los parámetros farmacocinéticos están ajustados por dosis de fármaco y peso. Otro dato a tener en cuenta es que los anticonceptivos hormonales son inductores de la activación del CYP3A4; en este estudio no se incluyeron mujeres con este tratamiento, por lo que las diferencias observadas entre sexos no se puede asociar al consumo de anticonceptivos, aunque no se puede descartar el componente hormonal endógeno.

Influencia de los polimorfismos de enzimas metabolizadoras en la farmacocinética de quetiapina.

Como se ha descrito anteriormente, la quetiapina se metaboliza en el hígado principalmente por la enzima CYP3A4 y en menor grado por el CYP2D6. Por lo tanto,

cabría esperar que su farmacocinética estuviera afectada por polimorfismos en estas enzimas. Sin embargo en este estudio, no se han encontrado diferencias farmacocinéticas asociadas a los distintos genotipos del CYP3A4. El polimorfismo CYP3A4*1B localizado en la región promotora podría modular la expresión del gen. No obstante, en estudios previos no se observaron diferencias en la expresión y/o traducción del gen en el hígado entre el alelo silvestre y el alelo *1B [250]. No se han encontrado estudios que relacionen el metabolismo de quetiapina y el polimorfismo CYP3A4*1B. García-Martín y colaboradores realizaron un estudio en voluntarios españoles para determinar la actividad de este alelo mediante fenotipado con dextrometorfano. En dicho trabajo, no se encontraron diferencias en el ratio dextrometorfano/3-metoximorfina en los tres genotipos posibles [227]. De estos datos podríamos concluir que este polimorfismo no parece afectar a la expresión y funcionalidad del CYP3A4 y, por tanto, el metabolismo de sus sustratos.

No hemos encontrado en la literatura estudios que evalúen la relación de los distintos fenotipos del CYP2D6 con el metabolismo de quetiapina. En un estudio reciente, se evalúa la posible interferencia de quetiapina en el metabolismo de la metadona, sustrato del CYP2D6, en el que se concluye que quetiapina incrementa los niveles de metadona en plasma (especialmente en los metabolizadores normales o extensivos) por su interacción con el CYP2D6 [251]. No obstante, en nuestro análisis no hemos encontrado diferencias entre los distintos fenotipos del CYP2D6 y la farmacocinética de quetiapina.

De todas las enzimas metabolizadoras de fármacos analizadas, hemos observado que las variables genéticas del CYP1A2, CYP2C8 y UGT1A1 afectan al metabolismo de quetiapina en voluntarios sanos.

En relación a la enzima CYP1A2, un estudio previo determinó que el efecto de esta enzima en el metabolismo *in vitro* de quetiapina era prácticamente despreciable [82], por lo que esta enzima no parecía ser clave en el metabolismo de este fármaco. Sin embargo, en este trabajo se han observado diferencias farmacocinéticas asociadas a los genotipos del CYP1A2.

En nuestro estudio se han organizado los genotipos del CYP1A2 en tres fenotipos: silvestre (MN), portadores del alelo *1C (ML) y portadores del alelo *1F sin copia del alelo *1C (MIN). Esta clasificación se hizo en base a la actividad enzimática descrita para dichos alelos [100] y a estudios previos en los que se ha descrito que el genotipo *1F/*1F y *1C/*1F están asociados con una alta y baja inducibilidad del CYP1A2 respectivamente, tanto en fumadores como no fumadores [118]. Por lo tanto, cabría esperar que los portadores del alelo *1C mostraran un fenotipo de metabolizador lento, como el perfil metabólico que han mostrado en este estudio. Sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas debido a la baja incidencia del alelo *1C en nuestra población (N=2 sujetos y 4 observaciones).

Como se ha mencionado anteriormente, el genotipo *1F/*1F se ha asociado a una mayor inducción enzimática. Así, los fumadores con genotipo *1F/*1F mostraban aproximadamente un aumento de la actividad CYP1A2 entre el 60-70% con respecto a los genotipos *1/*1F y silvestre [115]. En nuestro estudio, los voluntarios con fenotipo *1F han mostrado un perfil metabólico muy similar a los voluntarios con genotipo silvestre. Como se ha comentado en los materiales y métodos, los voluntarios que participan en ensayos de fase I no pueden tomar inductores de las enzimas metabolizadoras de fármacos como el café, el cacao, otros fármacos o productos homeopáticos. Además, no se permite la participación de sujetos fumadores. Esta puede

ser la razón de que no se observe un metabolismo más rápido por parte del fenotipo MIN, ya que los voluntarios no se exponen a la mayoría de los agentes inductores de esta enzima. Esto constituye una limitación de nuestro estudio, ya que el paciente que toma fármacos antipsicóticos tiene unos hábitos de vida entre los que se incluye una alta tasa de fumadores y no tienen restringido la ingesta de productos tan básicos como el café o el cacao.

Es importante destacar que se ha observado la interacción entre el sexo y el fenotipo CYP1A2. Por lo que los efectos observados en los fenotipos de esta enzima podrían estar debidos al sexo, excepto en el caso de la vida media en el que no se observó efecto del sexo ni interacción entre el sexo y el fenotipo del CYP1A2; pero el fenotipo CYP1A2 sí modulaba la vida media.

Además, la Cmax de quetiapina de nuestros voluntarios se vio influida por los genotipos de las enzimas metabolizadoras CYP2C8 y UGT1A1. No se ha encontrado ningún estudio en el que se asocie el metabolismo de quetiapina con estas enzimas. En relación con el CYP2C8, se observaba una Cmax más elevada en los portadores del alelo *4, aunque se ha descrito que la actividad enzimática de este alelo es similar a la del silvestre para otros sustratos [100]. El sexo y el fenotipo del CYP2C8 mostraban una interacción significativa en el análisis MLMMR, por lo que el efecto observado en CYP2C8 puede estar producido por el sexo. No obstante, cuando analizamos la Cmax por sexos, se mantenía este efecto en varones.

Asimismo, se observó la influencia de los genotipos de la enzima UGT1A1, mostrando el genotipo silvestre mayores Cmax que los otros dos genotipos. El sexo y el genotipo del UGT1A1 mostraban una interacción significativa en el análisis MLMMR,

por lo que el efecto observado en esta enzima puede estar producido por el sexo. Aún así, en el análisis de la C_{max} por sexos se mantenía este efecto en mujeres.

En definitiva, de todos los polimorfismos de enzimas metabolizadoras analizados, el CYP1A2*1C influye en la farmacocinética de quetiapina de forma clara pero poco relevante. También el sexo influye presentando un metabolismo superior en mujeres.

2.2 OLANZAPINA

Influencia del sexo en la farmacocinética de olanzapina.

El sexo influyó en el metabolismo de olanzapina (vida media) de los voluntarios que participaron en este estudio, las mujeres mostraron un menor metabolismo de olanzapina que el de los varones (un aumento de la vida media aproximado de 3 h). El efecto del sexo en la farmacocinética de olanzapina ya se había descrito previamente en varios estudios [252-254]. Uno de estos estudios publicado recientemente, en el que se examina una cohorte de más de 500 pacientes tratados con olanzapina, demostró que los hombres tenían aproximadamente un 40% más de aclaramiento que las mujeres. Otros factores que influían en el aclaramiento del fármaco eran fumar y ser de raza negra (55 y 26% de aumento respectivamente) [252]. Además, como se ha comentado previamente, la posible causa de las diferencias observadas entre sexos puede deberse a la menor actividad que muestran las principales enzimas metabolizadoras de olanzapina, CYP1A2 y UGT, en mujeres [249].

Influencia de los polimorfismos de enzimas metabolizadoras en la farmacocinética de olanzapina.

La enzima CYP1A2 es la de mayor relevancia en el metabolismo de olanzapina, sin embargo, en nuestro estudio no observamos que los polimorfismos de esta enzima modificaran significativamente la farmacocinética de olanzapina. Aunque los ML del CYP1A2 mostraban parámetros PK ligeramente mayores (ns) que la de los MN y MIN (ANEXO II).

Recientemente, se ha publicado un estudio que incluía 73 pacientes tratados con olanzapina al menos durante 4 semanas, en el que se demostraba que el genotipo CYP1A2*1F/*1F presentaba niveles mas bajos de olanzapina (22%) en plasma, que los pacientes que no tenían el genotipo inductor. Además, demostraron que este efecto era independiente de otros factores inductores como fumar o la toma de carbamazepina, que registraban una disminución del 28% en los genotipos silvestres y 26% en los genotipos CYP1A2*1F/*1F [149].

Es posible, que la administración de una sola dosis de olanzapina no sea suficiente para observar el efecto del genotipo de CYP1A2 sobre los parámetros farmacocinéticos. De este modo, en un estudio realizado en voluntarios sanos a los que se administraba una dosis única de 7.5 mg, la actividad enzimática del CYP1A2 no se correlacionaba con el aclaramiento de olanzapina, a pesar de que se observaba una notable variabilidad en la actividad de la enzima CYP1A2 [151]. Como se describía en el apartado de quetiapina, el alelo más común en caucásicos (*1F) es altamente inducible; pero debido a los estrictos requisitos que se solicitan a los voluntarios sanos para participar en un ensayo de fase I, es posible que estemos enmascarando el efecto del fenotipo inducible (*1F) en la farmacocinética de olanzapina.

El gen *CYP2D6* también está implicado en el metabolismo de olanzapina. Como se ha comentado anteriormente, presenta multitud de variantes haplotípicas, entre las que se dan alelos con actividad enzimática nula, media, normal o actividad aumentada en el caso de la duplicación de un alelo funcional. Una forma de agrupar la multitud de genotipos es sumar la actividad de cada copia del gen *CYP2D6*, y así se habla del índice de actividad enzimática del *CYP2D6* [218]. En los dos ensayos de olanzapina analizados en este estudio se encontraron diferencias en la $AUC_{0-\infty}$ según el fenotipo de la enzima *CYP2D6*. Como es de esperar, los voluntarios con actividad nula (ML) eran los que mostraban un menor metabolismo de olanzapina, mientras que los voluntarios MU mostraban el metabolismo más eficaz de olanzapina (con valores de AUC menores). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los MI, MN y MU. Por lo tanto, el fenotipo del *CYP2D6* podría modular el metabolismo de olanzapina solo en “condiciones extremas”: pérdida total de función del *CYP2D6* o un gran aumento de la actividad del gen. Las diferencias observada para nuestro estudio se observan solo en la AUC de los ML; sin embargo, un estudio previo no encontró diferencias en el metabolismo de olanzapina en voluntarios sanos con fenotipo lento y normal del gen *CYP2D6* [151]. Una de las limitaciones de nuestro estudio es la baja frecuencia de ML y MU en el ensayo de olanzapina (2 voluntarios), por lo que se necesitaría aumentar el tamaño de estos grupos para determinar con mayor precisión el efecto del *CYP2D6* sobre los parámetros farmacocinéticos de olanzapina.

No hemos encontrado ningún estudio en el que se relacione el metabolismo de olanzapina con la enzima *CYP1A1*. En nuestro estudio observamos que los portadores del alelo *2 mostraban AUC un 30% mayor que la que presentaba el genotipo silvestre. Aunque el análisis por RLM descartaba posteriormente la influencia de este gen en la farmacocinética de la olanzapina.

Por último, se observaron diferencias en la $AUC_{0-\infty}(D/P)$ y $C_{max}(D/P)$ de olanzapina en los genotipos de la enzima CYP3A5. La enzima CYP3A5 pertenece a la familia del CYP3A, la más importante en lo referente al metabolismo de fármacos. La expresión del CYP3A5 es polimórfica [148], así los portadores del alelo CYP3A5*1 expresan la proteína funcional, mientras que las proteínas codificadas por los alelos CYP3A5*3 y *6 no son funcionales. Por lo tanto, si la proteína codificada por el alelo *3 no es funcional, debería observarse un metabolismo menor por parte de los voluntarios que portan el genotipo *3/*3. No obstante, en nuestro estudio los voluntarios con el genotipo *3/*3 presentaban un metabolismo más eficaz de olanzapina que los genotipos portadores del alelo funcional CYP3A5*1. Como este efecto era contradictorio, se investigó más exhaustivamente a los voluntarios con genotipo *3/*3. Observamos que 2 de los voluntarios que portaban el *3/*3 del CYP3A5 tenían un IAE del CYP2D6 mayor de 2.5, es decir eran metabolizadores ultrarrápidos. Se volvió a realizar el análisis MLMMR de los parámetros farmacocinéticos excluyendo a los voluntarios MU (datos no incluidos) y las diferencias observadas entre los genotipos del CYP3A5 dejaron de ser significativas, aunque se seguía observando la misma tendencia.

Influencia del polimorfismo del transportador de fármacos MDR1.

La glicoproteína P o Multi-Drug-Resistance protein 1 (MDR1) es un transportador de membrana localizado en tejidos de excreción como el hígado, los riñones y tejidos barrera como la barrera hematoencefalica por lo que puede afectar a la entrada de fármacos antipsicóticos al sistema nervioso central. Por lo tanto, la glicoproteína P no solo puede influir en la disponibilidad sistémica de fármacos, sino

que también puede regular el acceso del fármaco al órgano diana. La olanzapina es un sustrato de la glicoproteína P con afinidad media [161].

En nuestros voluntarios, se ha observado que el genotipo T/T del polimorfismo 3435 de la glicoproteína P mostraba mayores $AUC_{0-\infty}(D/P)$ que los otros genotipos, lo que indica una mayor concentración en plasma del fármaco. No se han encontrado muchas publicaciones donde se estudie si la disposición de olanzapina se encuentra afectada por polimorfismos del gen MDR1. Un estudio realizado en mujeres con esquizofrenia encontró que el haplotipo G2677/C3435 se encontraba menos representado en las pacientes esquizofrénicas comparadas con un grupo de mujeres control, aunque no se observó asociación entre el genotipo del 3435 y la respuesta al tratamiento con olanzapina [255]. En otro estudio en pacientes esquizofrénicos, en el cual se valoraba la respuesta a olanzapina a las 6 semanas de tratamiento, no se observaron diferencias entre la concentración de olanzapina y los genotipos de la glicoproteína P. Sin embargo, se observó una reducción de los síntomas positivos de los pacientes portadores del alelo T que los autores asociaron a una menor actividad del polimorfismo 3435T [165].

No obstante, los resultados publicados sobre la actividad del alelo T respecto del C son contradictorios. Así, en otro estudio con pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina se observó que los pacientes con genotipo C/C necesitaban una dosis de clozapina muy superior a la que necesitaban los pacientes C/T y T/T para alcanzar la misma concentración de clozapina plasmática [256]. También se ha descrito concentraciones en plasma de digoxina superiores en los portadores del genotipo T/T comparado con el genotipo C/C [257]. Estos resultados de mayor concentración de fármacos asociado al alelo T son similares a los obtenidos en nuestro estudio.

En definitiva, la farmacocinética de olanzapina en nuestros voluntarios se vio influida por el sexo y los polimorfismos de los genes *CYP2D6*, *CYP3A5* y *MDR1*.

2.3 RISPERIDONA

Influencia del sexo en la farmacocinética de risperidona.

En los ensayos de risperidona, no se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos producidos por el sexo. Esto es debido a que uno de los factores de confusión en el efecto del sexo es la diferencia de peso entre hombres y mujeres. La corrección aplicada a los parámetros farmacocinéticos nos permite eliminar este factor de confusión. Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos anteriormente por Aichhorn W y colaboradores, que no encontraron diferencias entre las concentraciones en plasma de risperidona y el género en un grupo de pacientes [258]. No obstante, un estudio realizado por el mismo grupo años después, en adolescentes tratados con risperidona encontraba mayores concentraciones en plasma de risperidona en mujeres [259].

Influencia de los polimorfismos de enzimas metabolizadoras en la farmacocinética de risperidona.

La risperidona se metaboliza principalmente en el hígado por la enzima CYP2D6. En este estudio se han observado diferencias entre los fenotipos del CYP2D6 y los parámetros farmacocinéticos de risperidona. Las mayores diferencias se observaron en los metabolizadores lentos, seguidos de los intermedios; sin embargo no se han encontrado diferencias entre metabolizadores normales (extensivos) y ultra-rápidos. Es importante tener en cuenta que el metabolito de la risperidona, la 9-OH-risperidona, también tiene propiedades antipsicóticas similares a las de risperidona

[260]. Por este motivo, a pesar de la influencia del CYP2D6 en el metabolismo de la risperidona esto podría no influir en la eficacia terapéutica del fármaco.

El papel de los polimorfismos del CYP2D6 en el metabolismo de risperidona ha sido exhaustivamente estudiado. Por ejemplo, un estudio en pacientes esquizofrénicos demostró que tanto la concentración de risperidona como el ratio risperidona/9-OH-risperidona se veían afectados por los polimorfismos del CYP2D6, encontrándose la menor concentración de 9-OH-risperidona en pacientes con fenotipo ML [229]. En otro estudio realizado por León y colaboradores, se determinó que el ratio de eliminación de risperidona se encontraba disminuido en los metabolizadores lentos, sin embargo no observó que estuviera aumentado significativamente en los metabolizadores ultrarápido, por lo que concluyeron que el fenotipo lento es el que debería tenerse en cuenta a la hora de personalizar la terapia con risperidona [261]. En cambio, en nuestro estudio también se han observado importantes diferencias entre los MI y los fenotipos MN y MU, aunque estas diferencias quizás no se observen cuando se produce un tratamiento continuado con risperidona.

Respecto a la 9-OH-risperidona, los metabolizadores lentos del CYP2D6 mostraron las menores concentraciones y la vida media más alta que el resto de los fenotipos del CYP2D6. En un estudio realizado con dosis única se encontraron resultados similares, en el que los ML tenían la mayor vida media [262], aunque estos resultados no se replicaron posteriormente [152]. Independientemente de estos resultados, se ha demostrado que la eliminación del 9-OH-risperidona no es dependiente del CYP2D6 [229,263-265], por lo que las diferencias obtenidas en la 9-OH-risperidona pueden ser derivadas de las diferencias en el metabolismo de risperidona, como la lenta

conversión de risperidona en 9-OH-risperidona que puede hacer pensar que hay una menor eliminación del 9-OH-risperidona.

La hidroxilación de risperidona a su metabolito es estereo-específica. Así el CYP2D6 cataboliza la formación de (+)-9-hidroxilación de risperidona mientras que el CYP3A4 lleva a cabo la formación de (-)-9-hidroximetabolito [266]. Por lo tanto, como la (+)-hidroxilación es la reacción llevada a cabo por el CYP2D6, el metabolito (+)-9-OH-risperidona es el predominante en el plasma de los metabolizadores normales mientras que esto no es lo común en los metabolizadores lentos [265,266]. Sin embargo, la ficha técnica de paliperidona (9-OH-risperidona) indica que, a pesar de que los estudios *in vitro* sugieren que tanto la enzima CYP2D6 como CYP3A4 metabolizan el 9-OH-risperidona, no existen evidencias de que *in vivo* esta última enzima metabolice la 9-OH-risperidona, y la actividad farmacológica de los enantiómeros (+)- y (-)-paliperidona son cuantitativa y cualitativamente similares.

Debido a que tanto risperidona como 9-OH-risperidona tienen propiedades farmacológicas similares, se ha analizado el efecto que CYP2D6 tiene en la molécula total activa. En distintos estudios no se han encontrado diferencias entre los cuatro fenotipos lo que podría explicar que no se encuentren diferencias farmacodinámicas [229,262-264,267]. El metabolito activo 9-OH-risperidona es aproximadamente equi-efectivo a risperidona en términos de unión a receptores [268]. Un estudio PET no demostró diferencias en la unión a receptores D₂ y 5-HT₂ entre voluntarios sanos tras recibir una dosis única de risperidona, a pesar de que los voluntarios con fenotipo lento mostraban mayores concentraciones de risperidona [246]. Por lo tanto, el genotipo CYP2D6 podría no influir en el resultado del tratamiento.

Influencia del polimorfismo del transportador de fármacos glicoproteína p.

La risperidona y en menor medida la 9-OH-risperidona son sustratos de la glicoproteína. Aunque no encontramos que el genotipo de la glicoproteína p influyera significativamente en el análisis farmacocinético de risperidona y su metabolito comentaremos los hallazgos más relevantes. Un estudio reciente describe que los pacientes homocigotos del haplotipo *MDR1* 3435T/2677T/1236T mostraban menor concentración de 9-OH-risperidona y de molécula activa que los pacientes que portaban otros genotipos del gen *MDR1*. Sin embargo, en este estudio no se observó ningún efecto destacable sobre la concentración de risperidona [269]. Es importante destacar que tanto risperidona como 9-OH-risperidona son sustratos de la glicoproteína P, por lo que se podría dar un juego cruzado en el que la risperidona, por bloqueo de la glicoproteína P permita un mayor paso a través de la barrera hematoencefálica del 9-OH-risperidona y viceversa [270].

En definitiva, la biodisponibilidad de risperidona en nuestros voluntarios está relacionada básicamente con los polimorfismos de la enzima CYP2D6.

3 SECRECIÓN DE PROLACTINA

Secreción de prolactina inducida por antipsicóticos

Nuestro grupo ha observado que los sujetos sanos que habían recibido risperidona presentaban un incremento de prolactina mayor que la experimentada por los voluntarios que recibieron los otros dos fármacos. La risperidona ya había sido descrita anteriormente como el antipsicóticos atípico que más eleva la prolactina en pacientes esquizofrénicos [178]. En este estudio realizado en 144 pacientes tratados con clozapina, olanzapina, antipsicóticos típicos o risperidona se observó que la

concentración de prolactina en plasma se producía de menor a mayor por ese orden (clozapina<olanzapina<típicos<risperidona) [178].

Los voluntarios incluidos en el estudio de quetiapina, apenas mostraron cambios en los niveles de prolactina, al igual que se había observado en otros estudios [271,272]. Por lo tanto, podemos concluir que la secreción de prolactina está asociada al antipsicótico recibido, y esta asociación es consecuencia directa de la afinidad de cada antipsicótico por los receptores de dopamina D₂. Además, este efecto se observa incluso con la administración de una sola dosis, como se demuestra en nuestros voluntarios, que mostraban un incremento gradual de prolactina que iba de menor a mayor según recibían quetiapina, olanzapina o risperidona.

Influencia del sexo en la secreción de prolactina inducida por antipsicóticos

Los niveles fisiológicos de prolactina presentan variaciones individuales muy marcadas, siendo muy importantes factores como la edad y el sexo. Así, en un varón adulto la concentración de prolactina está alrededor de los 13 ng/ml mientras que en las mujeres la concentración de prolactina está entre 18-30 ng/ml dependiendo de la fase del ciclo menstrual en la que se encuentre. En las mujeres fértiles se produce una ligera elevación durante la ovulación y la fase luteínica, con respecto a la fase folicular, correlacionándose con el aumento de estrógenos liberados por el ovario [273]. Por lo tanto, para evitar que los niveles basales de prolactina, tan diferentes entre ambos sexos, pudieran distorsionar el análisis, se restó el valor basal a todos los puntos de muestreo y posteriormente se calculó la concentración máxima y el área bajo la curva. Aún así, el sexo fue clave en la elevación de prolactina inducida por antipsicóticos, siendo en las mujeres mayor que en los hombres independientemente del fármaco administrado.

En estudios anteriores ya se había descrito el efecto del sexo en la elevación de prolactina, encontrando resultados similares a los aquí descritos en pacientes esquizofrénicos tratados con olanzapina [274-276], clozapina [277] y risperidona [278]. Por lo tanto, se puede concluir que el sexo junto a la afinidad del fármaco por los receptores de dopamina D₂ son claves en la liberación de prolactina.

Influencia del polimorfismo Taq1A del gen del receptor de dopamina D₂

En los portadores del alelo A1 de este polimorfismo se ha descrito una menor densidad de receptores de dopamina D₂ en el estriado [175,176]. Por lo tanto, los individuos portadores del alelo A1 tendrán un mayor número de receptores de dopamina D₂ ocupados que los portadores del alelo A2 a una misma dosis de antipsicótico. En consecuencia, los voluntarios portadores del A1 podrían presentar niveles de prolactina en sangre mayores que los observados en los voluntarios con genotipo A2/A2. Nuestros resultados concuerdan con estudios anteriores que relacionan el alelo A1 con un incremento de la secreción de prolactina en respuesta a fármacos antidopaminérgicos [177,178]. Por lo tanto, el polimorfismo Taq1A, dado su efecto sobre la secreción de prolactina, en pacientes tratados con antipsicóticos podría usarse como un marcador de riesgo de hiperprolactinemia.

3.1 QUETIAPINA

Como se ha dicho anteriormente, la quetiapina apenas afectó a la secreción de prolactina en nuestros voluntarios. No se ha asociado el uso de quetiapina con niveles elevados de prolactina en ensayos clínicos [279]. Asimismo, en distintos estudios se ha demostrado que los pacientes esquizofrénicos en tratamiento con haloperidol y con prolactina elevada “normalizan” sus niveles de prolactina cuando cambian a quetiapina

[280,281]. A pesar de que no se encontraron diferencias entre sexos, la tendencia de un incremento de prolactina mayor en las mujeres se seguía observando, al igual que una secreción mayor en los voluntarios con fenotipo DRD2 A1⁺.

Curiosamente los niveles de prolactina de los voluntarios portadores del alelo *2 del CYP1A1 eran muy inferiores a los que se observaron en los portadores del genotipo silvestre. Puede tratarse de un hallazgo casual porque cuando se hacía el análisis múltiple ninguno de los factores parecía modular la secreción de prolactina inducida por quetiapina.

3.2 OLANZAPINA

La secreción de prolactina tras la administración de olanzapina estaba modulada por los factores sexo y fenotipo DRD2. En apartados anteriores ya se ha discutido la implicación del sexo en las diferencias observadas en la liberación de prolactina, y como diversos estudios habían observado, al igual que éste, un incremento de prolactina mayor en mujeres que en hombres [274-276].

Además, la prolactina liberada en los estudios con olanzapina era mayor en los voluntarios con fenotipo A1⁺ que en los que tenían el genotipo A2/A2 del polimorfismo Taq1A del DRD₂. Sin embargo, en un estudio previo realizado en pacientes esquizofrénicos [178], no se encontraron diferencias entre la concentración de prolactina y los fenotipos del DRD₂. Puede que no se encontraran diferencias dado que el tamaño muestral era pequeño (N=31) y los portadores del A1⁺ eran solo 9. En cambio, en nuestro estudio se incluyeron 23 voluntarios con fenotipo A1⁺ de un total de 58 voluntarios analizados. Además, las diferencias observadas pueden ser debidas a que en nuestros voluntarios se administra una sola dosis. Por lo tanto, hasta que no se

realicen más estudios no se puede descartar el papel de este polimorfismo en la elevación de prolactina, tras la administración de olanzapina.

3.3 RISPERIDONA

La risperidona es el antipsicótico atípico que produce secreciones de prolactina mayores que otros antipsicóticos atípicos y mayor incidencia de hiperprolactinemia. Sin embargo, a pesar de que los parámetros farmacocinéticos de risperidona estaban modulados por los polimorfismos del gen *CYP2D6*, éstos no afectaban a la liberación de prolactina. El papel del genotipo del *CYP2D6* en la secreción de prolactina es controvertido, ya que los metabolizadores MU parecen ser más susceptibles de aumentar sus niveles de prolactina [282]; aunque en otros estudios se ha descartado la implicación del *CYP2D6* [154]. Como se ha comentado, risperidona y su metabolito tienen ambas propiedades farmacológicas similares, por lo que la afinidad de ambos fármacos por el receptor DRD2 podría ser muy semejante, y por tanto no cabría esperar diferencias en la secreción de prolactina moduladas por el *CYP2D6*. En nuestro estudio observamos que los niveles de prolactina (iCmax e iAUC) eran menores en el fenotipo MU que los observados en los otros fenotipos, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (ANEXO II).

En relación a las diferencias observadas en los genotipos del *CYP3A5* y las secreción de prolactina, observamos una mayor iCmax de prolactina en los voluntarios con genotipo *3/*3. En teoría, la enzima *CYP3A5* no se encarga del metabolismo de risperidona. En referencia al papel que puede realizar los genotipos enzima *CYP3A5* en la biodisponibilidad de risperidona, se ha realizado un estudio en pacientes esquizofrénicos coreanos y los resultados obtenidos indican que los pacientes con genotipo *3/*3 muestran mayores concentraciones de risperidona y 9-OH-risperidona

comparados con los genotipos *1/*1 y *1/*3 [153]. En nuestro estudio no hemos observado diferencias metabólicas entre los distintos genotipos del CYP3A5.

Por último, el análisis univariante mostró que los niveles de prolactina observados en los portadores del alelo A1 del Taq1A eran significativamente mayores que los encontrados en el genotipo A2/A2. Sin embargo, el análisis de RLM excluyó el fenotipo del DRD₂ como modulador de la secreción de prolactina en nuestros voluntarios, al igual que se había descrito en otro estudio [178].

El factor que afectó diferencialmente a la secreción de prolactina fue el sexo; al igual que se ha descrito anteriormente, las mujeres secretaron más prolactina que los hombres [278].

Conclusión

En conclusión, la secreción de prolactina inducida por antipsicóticos depende principalmente del tipo de fármaco, del sexo y del polimorfismo del DRD₂.

4. PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS: QTc

El efecto de los 3 fármacos sobre la tensión arterial y la frecuencia cardiaca fue muy pequeño y se observaba una gran variabilidad por lo que no se aportan los datos y el análisis estadístico.

4.1 QUETIAPINA

Los voluntarios tratados con quetiapina no mostraron alteraciones de los parámetros del ECG de relevancia clínica, al igual que se había descrito previamente para el QTc en un grupo de pacientes esquizofrénicos que recibían quetiapina [283]. Aún así, se observaron diferencias en el QTc, sin relevancia clínica, relacionadas con los polimorfismos del receptor de serotonina 2A y el sexo. No hemos encontrado estudios que valoren el efecto de los polimorfismos de serotonina en el ECG, tan solo

un estudio que describe al alelo T del polimorfismo 102T/C como un factor de riesgo a la hora de sufrir infarto de miocardio [284]. Sin embargo, en nuestro estudio se observaron cambios en el QTc asociados al polimorfismo His452Tyr y al sexo.

Los voluntarios portadores del alelo 452-Tyr acortaron su QTc más que los portadores del genotipo His/His. En estudios *in vitro*, se ha caracterizado la funcionalidad del alelo Tyr [195], el receptor con este alelo tiene una señal acoplada a proteínas G “disminuida” en comparación a la observada con el receptor His/His. Por tanto, los autores sugieren que esta variante puede alterar la respuesta fisiológica. Por último, el sexo influía en asociación con este polimorfismo en los cambios registrados en el QTc de nuestros voluntarios sanos. En los hombres se acortó su QTc, mientras que en las mujeres se alargó ligeramente, como se ha descrito previamente [285].

4.2 OLANZAPINA

Los voluntarios de olanzapina no mostraron alteraciones de los parámetros del ECG de relevancia clínica, al igual que se había descrito anteriormente [286]. Esto es debido a que olanzapina tiene una selectividad de unión a los receptores DRD₂ y 5HT_{2A} alta comparado con una baja afinidad por los HERG (human ether-a-go-go-related gene), por lo que olanzapina no es potencialmente un fármaco que alargue el QTc [287]. Aún así, se observó el alargamiento del QTc en un voluntario durante los dos periodos (recogido como RA).

En un estudio realizado, se relaciono el alelo *1F con un alargamiento del QTc durante el tratamiento con clorpromazina [150], pero nosotros no observamos ninguna relación.

4.3 RISPERIDONA

Los voluntarios tratados con risperidona no mostraron alteraciones de los parámetros del ECG de relevancia clínica, al igual que en otros estudios [286]. Aún así, se observaron diferencias en el fenotipo del gen *CYP2D6*.

En los MN y ML se observó un leve aumento en el intervalo QTc, mientras que disminuyó en los MU. No se observó ningún cambio en el QTc de los MI. Sin embargo, Llerena y cols describieron que los pacientes con fenotipo MI presentaban un intervalo QTc más largo que los pacientes con fenotipo MN [288]. Los pacientes que participaron en este estudio habían alcanzado el estado de equilibrio en el tratamiento con risperidona, pero nuestros voluntarios solo recibieron una dosis baja y única de risperidona por lo que quizás no sea suficiente para observar el alargamiento del QTc en los MI.

A pesar de que el aumento observado en el QTc de nuestros voluntarios nunca superó los 50 ms, los ML mostraron un incremento de 30 ms en mayor proporción (50%) que los MI y MN (24 y 26.5%), aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

5 REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas de cada fármaco

Existen diferencias importantes dentro de los antipsicóticos atípicos en el riesgo de desarrollar efectos adversos: síndrome extrapiramidal (mayor riesgo a dosis altas de risperidona), hiperglucemia y dislipemia (clozapina y olanzapina), hiperprolactinemia (risperidona), prolongación del intervalo QTc (sertindol) y aumento de peso (clozapina y olanzapina). Además, las reacciones adversas como sedación, hipotensión postural,

agranulocitosis y convulsiones son más frecuentes con clozapina que con el uso de otros antipsicóticos atípicos [289].

Estas diferencias entre RA y antipsicóticos atípicos, también se observaron en este estudio. Así, el desarrollo de reacciones adversas neurológicas fue más común entre los voluntarios que participaron en los ensayos de olanzapina y risperidona. Además, los voluntarios que recibieron olanzapina y risperidona desarrollaron más RA de carácter general. La cefalea fue más común con quetiapina y risperidona, y la somnolencia, el cansancio y la hipotensión con olanzapina. No obstante, debemos tener en cuenta que las RA dependen mucho de la dosis. En todos los casos se utilizó la dosis más baja comercializada pero eso no quiere decir que sean equipotentes.

Reacciones adversas y sexo

La incidencia de reacciones adversas, y su tipología, en nuestro estudio no parecía estar influida por el sexo; excepto para risperidona. En general, las distintas publicaciones que evalúan el efecto del sexo en el desarrollo de acontecimientos adversos derivados del tratamiento con antipsicóticos están de acuerdo en considerar que las mujeres son más susceptibles de desarrollar reacciones adversas metabólicas y cardiovasculares a consecuencia de este tratamiento [290].

El sexo fue un factor modulador de la biodisponibilidad de quetiapina y olanzapina, sin embargo, no observamos diferencias en la incidencia de RA entre hombres y mujeres. Una de las limitaciones de este estudio es la administración de una sola dosis que no permite que observemos RA derivadas del tratamiento prolongado y las probables diferencias de estas RAs entre sexos.

Reacciones adversas y polimorfismos genéticos

Los polimorfismos genéticos de distintas enzimas metabolizadoras han influido en la biodisponibilidad de quetiapina, olanzapina y risperidona en nuestros voluntarios. Por lo tanto, los genotipos que han mostrado un ML de los distintos fármacos deberían estar asociados a una mayor incidencia de RAs. De este modo, en los ML (*1C) del CYP1A2, los portadores del alelo CYP1A1*2 y los portadores del alelo *28 de la enzima UGT1A1 se han observado con mayor frecuencia de RAs neurológicas.

La somnolencia fue la RA más frecuente en olanzapina, que es metabolizada principalmente por la enzima CYP1A2; y a pesar de que los genotipos de esta enzima no mostraron diferencias en los parámetros PK de olanzapina (sí en quetiapina), el fenotipo ML se asoció a una mayor incidencia de esta RA. Igualmente, los voluntarios portadores del alelo *1C desarrollaron con una frecuencia mayor síncope, otra RA que se desarrollo principalmente en olanzapina. No hemos encontrado estudios que relacionen la incidencia de RAs con los polimorfismos de la enzima CYP1A2. En un estudio previo en pacientes tratados con clozapina, asociaron al alelo *1C y *1D, a mayor concentración de clozapina, y en consecuencia con el desarrollo de reacciones adversas metabólicas (resistencia a insulina y aumento de triglicéridos) [291].

La enzima UGT1A1, a pesar de que no se ha descrito que participe en el metabolismo de fármacos antipsicóticos, ha mostrado su influencia en los parámetros PK de quetiapina y el desarrollo de cefalea en nuestros voluntarios. El alelo UGT1A1*28 se caracteriza por presentar niveles transcripcionales de proteína reducidos en comparación con el alelo silvestre. Sin embargo, en nuestros voluntarios observamos que los portadores del alelo *28 mostraban concentraciones de quetiapina menores con respecto al genotipo silvestre. Aunque el efecto del polimorfismo *28 estaba asociado al

sexo y este efecto solo se observaba en mujeres cuando se analizaban los sexos por separado. Además, los voluntarios portadores del alelo *28 mostraron una mayor incidencia de cefalea. No se han encontrado datos en la literatura que relacionen a la enzima UGT1A1 con el desarrollo de RA por fármacos antipsicóticos; aunque el alelo *28 ha sido asociado en numerosos estudios a toxicidad derivada del tratamiento con irinotecán [292,293].

Por otra parte, la cefalea también se asoció con el genotipo T/T de la enzima CYP2B6. Esta enzima no se ha asociado a la farmacocinética de ninguno de los fármacos estudiados, ni a la secreción de prolactina y modulación de las constantes vitales. Esta enzima es abundante en hígado (2-10% de contenido total de CYPs); pero también se expresa en tejido cerebral, por lo que puede estar realizando un papel importante en el metabolismo de fármacos y compuestos endógenos que actúan en el sistema nervioso central, como el bupropion, y a su vez modular los efectos adversos neurológicos derivados de estos tratamientos como se ha observado en nuestro estudio.

No encontramos asociación entre el desarrollo de RA de antipsicóticos y las principales enzimas metabolizadoras (CYP3A4 y CYP2D6). A pesar de que la enzima CYP3A4 participa en el metabolismo de los fármacos antipsicóticos, no hemos observado en nuestro estudio diferencias farmacocinéticas, farmacodinámicas o de seguridad. La enzima CYP2D6 desempeña un papel importante en el metabolismo de risperidona, sin embargo, no se ha observado una asociación con el desarrollo de RA.

Además, observamos que la incidencia de las RA neurológicas estaban asociadas a polimorfismos localizados en proteínas claves en el mecanismo de acción de los antipsicóticos (receptor DRD₂ y transportador de serotonina). La cefalea se asoció al alelo A1 del polimorfismo Taq1A del DRD₂. Los polimorfismos de los receptores de

dopamina se han asociado al desarrollo de síndrome extrapiramidal y desórdenes del movimiento [184]. Dado que los voluntarios recibían una sola dosis, es muy difícil (afortunadamente) que se produzcan estos efectos adversos.

En relación al papel del polimorfismo del transportador de serotonina en el desarrollo de las RA, los portadores del genotipo S/S tienen una mayor incidencia de RA durante el tratamiento con antidepresivos [173,174]. Sin embargo, en este estudio observamos que el alelo L del polimorfismo HTTLPR del transportador de serotonina (SLC6A4) se asociaba a la incidencia del mareo. Nuestros resultados rozaban la significación estadística, por lo que necesitaríamos aumentar el tamaño de nuestra población para confirmar estos resultados.

5.1 QUETIAPINA

El desarrollo de RA neurológicas se asoció al fenotipo del CYP2C9 (portadores del alelo *2). En principio, el CYP2C9 no es una de las enzimas implicadas en el metabolismo de quetiapina, por lo que no está claro el mecanismo por el cual CYP2C9 podría contribuir al desarrollo de estas RAs. En nuestro estudio farmacocinético observamos que el fenotipo del CYP2C8 modulaba la C_{max} de quetiapina. Los genes de las enzimas CYP2C8 y CYP2C9 se localizan juntas en el cromosoma y los alelos CYP2C9*2 y CYP2C8*3 están ligados observándose en una alta frecuencia juntos en la población caucásica [294]. Por lo tanto, es posible que estemos viendo el efecto de los polimorfismos del CYP2C8 de forma indirecta. No se disponen de datos en la literatura que relacionen el efecto de los genotipos del CYP2C9 con las RA inducidas por antipsicóticos.

Por otro lado, los portadores del alelo *2 de la enzima CYP1A1 también mostraron una mayor incidencia de las reacciones neurológicas. No obstante, esta enzima no mostró diferencias en la farmacocinética de quetiapina. Por otra parte, se observaron

diferencias en la secreción de prolactina inducida por quetiapina entre los genotipos de la enzima CYP1A1. No conocemos el mecanismo que puede estar vinculando estos dos fenómenos neurológicos. Además, este efecto no se puede asociar al sexo, ya que en el genotipo *1/*2 se encuentra representados en igualdad hombres y mujeres.

Por último, el genotipo T/T del receptor de NMDA (*GRIN2B*) parecía tener mayor susceptibilidad a desarrollar RA que el resto de los genotipos. No hemos encontrado en la literatura artículos que relacionen la incidencia de RA por quetiapina asociados a polimorfismos de este gen.

Tras el análisis por regresión logística binaria de la influencia de estos polimorfismos y la RAs neurológicas solo se observó diferencias estadísticamente significativas entre los genotipos del CYP1A1.

5.2 OLANZAPINA

Solo se encontró asociación entre el polimorfismo Taq1A del DRD₂ y el desarrollo de RA generales. Los voluntarios portadores del genotipo A1/A1 eran más susceptibles a sufrir reacciones adversas de carácter general. Como ya se ha discutido anteriormente, el receptor D₂ de dopamina es la diana principal, junto al receptor 2A de serotonina, de los antipsicóticos y por tanto un polimorfismo que produce menor densidad de receptores puede estar modulando tanto la respuesta al tratamiento como los efectos adversos que de él se deriven.

5.3 RISPERIDONA

Las reacciones adversas neurológicas fueron más frecuentes en mujeres que en hombres. Además, las mujeres tuvieron más incidencia de mareo y somnolencia. El efecto que tiene el sexo sobre las RAs ha sido discutido previamente.

El desarrollo de reacciones adversas neurológicas se asoció al fenotipo del CYP2C19 y a los genotipos del DRD₂.

Los voluntarios con fenotipo MN tuvieron menos RA neurológicas y generales que los voluntarios con fenotipo MI y ML. Debido a que la enzima CYP2C19 no es una de las principales enzimas metabolizadoras de antipsicóticos, hay pocos estudios que determinen el efecto de sus polimorfismos en el desarrollo de las reacciones adversas. En un estudio previo, no se encontró relación entre los genotipos del CYP2C19 y el desarrollo de RA en el tratamiento con clozapam (anticonvulsivante), aunque el número de RA fue mayor en los ML [295]. Tampoco se ha encontrado relación entre el genotipo del CYP2C19 y las intoxicaciones por fármacos[296].

Los voluntarios portadores del alelo A1 fueron más susceptibles de sufrir RA neurológicas, como se ha descrito en pacientes tratados con antipsicóticos [183].

Asimismo, como se observó en el análisis de las RAs de todos los fármacos, CYP2B6 se asoció en risperidona al desarrollo de cefalea. Asimismo, encontramos diferencias en la incidencia de cefalea entre los genotipo de la glicoproteína P, aunque no encontramos en la literatura artículos que relacionen el polimorfismo C3435T con la incidencia de RA.

En contra de lo que cabría esperar, no se observó asociación entre las RAs y los fenotipos del gen CYP2D6. Es más ningún voluntario con fenotipo ML del CYP2D6 desarrolló cefalea y mareo, en cambio sí se dio en los otros fenotipos. Estas RA podría ser mas frecuentes en MU y MN por que la 9-OH-risperidona tiene mayor afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos.

Por otra parte, en un estudio en el que se buscaba la relación entre las intoxicaciones mortales, se observó que el fenotipo ML estaba representado por una frecuencia baja [296].

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Las frecuencias alélicas de los genes analizados en esta población de voluntarios sanos concuerdan en su mayoría con los obtenidos en otras poblaciones españolas y europeas.
2. Los parámetros farmacocinéticos de quetiapina fueron modulados por el sexo y los polimorfismos del gen CYP1A2. Los hombres mostraban un metabolismo menor que las mujeres. Los portadores del alelo *1C del CYP1A2 (ML) tenían un metabolismo disminuido con respecto a los voluntarios portadores de los otros fenotipos.
3. La vida media de olanzapina fue mayor en las mujeres. Los genotipos del CYP2D6 (ML), CYP3A5 (*1/*1 y *1/*3) y MDR1 (T/T) se asociaron a concentraciones de olanzapina en plasma mayores que las observadas en los otros genotipos.
4. El fenotipo de la enzima CYP2D6 se correlacionó con el metabolismo de la risperidona. La concentración de risperidona aumentaba según disminuían las copias funcionales del gen CYP2D6.
5. En la secreción de prolactina inducida por antipsicóticos fueron claves el fármaco, el sexo y el polimorfismo Taq1A del DRD₂. Quetiapina apenas modificó los niveles basales de prolactina. Los voluntarios que tomaron risperidona fueron los que más incrementaron su concentración de prolactina.
6. Los cambios observados en el QTc tras la administración de los distintos fármacos eran pequeños y de escasa relevancia clínica.
7. Tras la administración de quetiapina solo las mujeres portadoras del genotipo His/His alargaron su QTc.
8. En los voluntarios que recibieron olanzapina no se observó ningún cambio significativo del QTc asociado a los polimorfismos analizados.

9. Solo se observaron diferencias en el QTc de los voluntarios que recibieron risperidona asociadas al fenotipo CYP2D6, los MU mostraron una disminución del QTc, mientras que en el resto de fenotipos del CYP2D6 el QTc no se modificó o se alargó levemente.
10. Los voluntarios que recibieron olanzapina y risperidona desarrollaron más reacciones adversas que los voluntarios que participaron en los ensayos de quetiapina. Los polimorfismos de la enzimas CYP1A1 (*2), CYP1A2 (*1C), CYP2B6 (T/T) y UGT1A1 (*28) se asociaron al desarrollo de reacciones adversas neurológicas. El polimorfismo del receptor DRD₂ (A1+) y del transportador de serotonina (L) también mostraron una mayor incidencia de las reacciones adversas neurológicas.
11. No se observaron diferencias en la incidencia de las reacciones adversas asociadas al sexo excepto en los ensayos con el fármaco risperidona.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Agency EM. Note for guidance on definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. (EMA/CHMP/ICH/437986/2006) 2007
2. Hockwald RS, Arnold, J., Clayman, C.B., Alving A.S. . Toxicity of primaquine to Negroes. JAMA 1952;149:1568–1570
3. Alving AS, Carson, P. E., Flanagan, C. L., Ickes, C. E. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. Science 1956;124:484-485
4. Snyder LH. Inherited Taste Deficiency. Science 1931;74:151-152
5. Kim U, Wooding, S., Ricci, D., Jorde, L. B., Drayna, D. Worldwide haplotype diversity and coding sequence variation at human bitter taste receptor loci. Hum Mutat 2005;26:199-204
6. Hughes HB, Biehl, J. P., Jones, A. P., Schmidt, L. H. Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis. Am Rev Tuberc 1954;70:266-273
7. Evans DA, Manley, K. A., Mc, Kusick Va. Genetic control of isoniazid metabolism in man. Br Med J 1960;2:485-491
8. Blum M, Demierre, A., Grant, D. M., Heim, M., Meyer, U. A. Molecular mechanism of slow acetylation of drugs and carcinogens in humans. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:5237-5241
9. Vatsis KP, Martell, K. J., Weber, W. W. Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:6333-6337
10. Kalow W, Gunn, D. R. The relation between dose of succinylcholine and duration of apnea in man. J Pharmacol Exp Ther 1957;120:203-214
11. Kalow W, Genest, K. A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase; determination of dibucaine numbers. Can J Biochem Physiol 1957;35:339-346
12. Love SHS. Prolonged apnoea following scoline. . Anesthesia 1952;7:113-114
13. Kalow W, Gunn, D. R. Some statistical data on atypical cholinesterase of human serum. Ann Hum Genet 1959;23:239-250
14. Motulsky AG. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. J Am Med Assoc 1957;165:835-837
15. Vogel F. Moderne probleme der Human genetik. Ergeb Inn Med Kinderheilkd 1959;12:52-125
16. Cascorbi HF, Vesell, E. S., Blake, D. A., Helrich, M. Genetic and environmental influence on halothane metabolism in twins. Clin Pharmacol Ther 1971;12:50-55
17. Okuda T, Vesell, E. S., Plotkin, E., Tarone, R., Bast, R. C., Gelboin, H. V. Interindividual and intraindividual variations in aryl hydrocarbon hydroxylase in monocytes from monozygotic and dizygotic twins. Cancer Res 1977;37:3904-3911
18. Penno MB, Dvorchik, B. H., Vesell, E. S. Genetic variation in rates of antipyrine metabolite formation: a study in uninduced twins. Proc Natl Acad Sci U S A 1981;78:5193-5196
19. Vesell ES, Page, J. G. Genetic control of drug levels in man: antipyrine. Science 1968;161:72-73

20. Vesell ES, Page, J. G. Genetic control of drug levels in man: phenylbutazone. *Science* 1968;159:1479-1480
21. Vesell ES. Twin studies in pharmacogenetics. *Hum Genet Suppl* 1978;19-30
22. Andres HH, Weber, W. W. N-acetylation pharmacogenetics. Michaelis-Menten constants for arylamine drugs as predictors of their N-acetylation rates in vivo. *Drug Metab Dispos* 1986;14:382-385
23. Grant DM, Morike, K., Eichelbaum, M., Meyer, U. A. Acetylation pharmacogenetics. The slow acetylator phenotype is caused by decreased or absent arylamine N-acetyltransferase in human liver. *J Clin Invest* 1990;85:968-972
24. Kupfer A, Preisig, R. Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26:753-759
25. Kupfer A, Schmid, B., Pfaff, G. Pharmacogenetics of dextromethorphan O-demethylation in man. *Xenobiotica* 1986;16:421-433
26. Zhang Y, Blouin, R. A., McNamara, P. J., Steinmetz, J., Wedlund, P. J. Limitation to the use of the urinary S-/R-mephenytoin ratio in pharmacogenetic studies. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:350-352
27. Watson JD, Crick, F. H. C. Molecular structure of nucleic acids. . *Nature* 1953;171:737-738
28. Maxam AM, Gilbert, W. A new method for sequencing DNA. . *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74:560-564
29. Sanger F, Nicklen, S., Coulson, A. R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. . *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74:5463-5467
30. Brosen K. The relationship between imipramine metabolism and the sparteine oxidation polymorphism. *Dan Med Bull* 1988;35:460-468
31. Brosen K, Gram, L. F. Clinical significance of the sparteine/debrisoquine oxidation polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:537-547
32. Brosen K, Zeugin, T., Meyer, U. A. Role of P450IID6, the target of the sparteine-debrisoquin oxidation polymorphism, in the metabolism of imipramine. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:609-617
33. Dayer P, Gasser, R., Gut, J., Kronbach, T., Robertz, G. M., Eichelbaum, M., Meyer, U. A. Characterization of a common genetic defect of cytochrome P-450 function (debrisoquine-sparteine type polymorphism)--increased Michaelis is Constant (Km) and loss of stereoselectivity of bufuralol 1'-hydroxylation in poor metabolizers. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;125:374-380
34. Distlerath LM, Reilly, P. E., Martin, M. V., Davis, G. G., Wilkinson, G. R., Guengerich, F. P. Purification and characterization of the human liver cytochromes P-450 involved in debrisoquine 4-hydroxylation and phenacetin O-deethylation, two prototypes for genetic polymorphism in oxidative drug metabolism. *J Biol Chem* 1985;260:9057-9067
35. Eichelbaum M. Polymorphic drug oxidation in humans. *Fed Proc* 1984;43:2298-2302
36. Eichelbaum M. Polymorphic oxidation of debrisoquine and sparteine. *Prog Clin Biol Res* 1986;214:157-167
37. Fonne-Pfister R, Meyer, U. A. Xenobiotic and endobiotic inhibitors of cytochrome P-450dbl function, the target of the debrisoquine/sparteine type polymorphism. *Biochem Pharmacol* 1988;37:3829-3835
38. Guengerich FP, Umbenhauer, D. R., Churchill, P. F., Beaune, P. H., Bocker, R., Knodell, R. G., Martin, M. V., Lloyd, R. S. Polymorphism of human cytochrome P-450. *Xenobiotica* 1987;17:311-316

39. Gut J, Catin, T., Dayer, P., Kronbach, T., Zanger, U., Meyer, U. A. Debrisoquine/sparteine-type polymorphism of drug oxidation. Purification and characterization of two functionally different human liver cytochrome P-450 isozymes involved in impaired hydroxylation of the prototype substrate bufuralol. *J Biol Chem* 1986;261:11734-11743
40. Inaba T. Genetic polymorphism of mephenytoin metabolism. *Prog Clin Biol Res* 1986;214:139-156
41. Kupfer A, Al-Dabbagh, S. G., Ritchie, J. C., Idle, J. R., Smith, R. L. Spectral binding studies of the polymorphically metabolized drugs debrisoquine, sparteine and phenformin by cytochrome P-450 of normal and hydroxylation deficient rat strains. *Biochem Pharmacol* 1982;31:3193-3199
42. Meyer UA, Gut, J., Kronbach, T., Skoda, C., Meier, U. T., Catin, T., Dayer, P. The molecular mechanisms of two common polymorphisms of drug oxidation--evidence for functional changes in cytochrome P-450 isozymes catalysing bufuralol and mephenytoin oxidation. *Xenobiotica* 1986;16:449-464
43. Osikowska-Evers B, Dayer, P., Meyer, U. A., Robertz, G. M., Eichelbaum, M. Evidence for altered catalytic properties of the cytochrome P-450 involved in sparteine oxidation in poor metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41:320-325
44. Paar WD, Schuhler, H., Fimmers, R., Dengler, H. J. Sparteine oxidation polymorphism: phenotyping by measurement of sparteine and its dehydrometabolites in plasma. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:555-560
45. Mahgoub A, Idle, J. R., Dring, L. G., Lancaster, R., Smith, L. R. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977;2:584-586
46. Agundez JA, Olivera, M., Ladero, J. M., Rodriguez-Lescure, A., Ledesma, M. C., Diaz-Rubio, M., Meyer, U. A., Benitez, J. Increased risk for hepatocellular carcinoma in NAT2-slow acetylators and CYP2D6-rapid metabolizers. *Pharmacogenetics* 1996;6:501-512
47. Brockmoller J, Rost, K. L., Gross, D., Schenkel, A., Roots, I. Phenotyping of CYP2C19 with enantiospecific HPLC-quantification of R- and S-mephenytoin and comparison with the intron4/exon5 G-->A-splice site mutation. *Pharmacogenetics* 1995;5:80-88
48. Kohler D, Hartter, S., Fuchs, K., Sieghart, W., Hiemke, C. CYP2D6 genotype and phenotyping by determination of dextromethorphan and metabolites in serum of healthy controls and of patients under psychotropic medication. *Pharmacogenetics* 1997;7:453-461
49. Llerena A, Cobaleda, J., Martinez, C., Benitez, J. Interethnic differences in drug metabolism: influence of genetic and environmental factors on debrisoquine hydroxylation phenotype. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1996;21:129-138
50. Pirmohamed M, Kitteringham, N. R., Quest, L. J., Allott, R. L., Green, V. J., Gilmore, I. T., Park, B. K. Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 and risk of alcoholic liver disease in Caucasians. *Pharmacogenetics* 1995;5:351-357
51. Rautio A, Kraul, H., Kojo, A., Salmela, E., Pelkonen, O. Interindividual variability of coumarin 7-hydroxylation in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 1992;2:227-233
52. Relling MV, Ayers, D., Heideman, R. L. Mephenytoin phenotyping: lack of haematologic effect and timing of urine collections. *Pharmacogenetics* 1991;1:42-49
53. Shimizu H, Noguchi, H., Uno, K. Variation of pharmacokinetics after oral administration of slow-release metoprolol tablets and pharmacogenetic considerations. *Arzneimittelforschung* 1992;42:802-806

54. Spraul M, Streeck, A., Nieradzik, M., Berger, M. Uniform elimination pattern for glibenclamide in healthy Caucasian males. *Arzneimittelforschung* 1989;39:1449-1450
55. Veronese ME, Miners, J. O., Rees, D. L., Birkett, D. J. Tolbutamide hydroxylation in humans: lack of bimodality in 106 healthy subjects. *Pharmacogenetics* 1993;3:86-93
56. Lander ES, Linton, L. M., Birren, B., et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921
57. Venter JC, Adams, M. D., Myers, E. W., et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351
58. Hetherington S, Hughes, A. R., Mosteller, M., Shortino, D., Baker, K. L., Spreen, W., Lai, E., Davies, K., Handley, A., Dow, D. J., Fling, M. E., Stocum, M., Bowman, C., Thurmond, L. M., Roses, A. D. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002;359:1121-1122
59. Mallal S, Nolan, D., Witt, C., Masel, G., Martin, A. M., Moore, C., Sayer, D., Castley, A., Mamotte, C., Maxwell, D., James, I., Christiansen, F. T. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359:727-732
60. Mallal S, Phillips, E., Carosi, G., Molina, J. M., Workman, C., Tomazic, J., Jagel-Guedes, E., Rugina, S., Kozyrev, O., Cid, J. F., Hay, P., Nolan, D., Hughes, S., Hughes, A., Ryan, S., Fitch, N., Thorborn, D., Benbow, A. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-579
61. Lennard L, Van Loon, J. A., Weinshilboum, R. M. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:149-154
62. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007;116:496-526
63. Serretti A, Benedetti F, Zanardi R, Smeraldi E. The influence of Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (SERTPR) and other polymorphisms of the serotonin pathway on the efficacy of antidepressant treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1074-1084
64. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006;47:75-85
65. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9:442-473
66. Florez J, Armijo, J. A., Mediavilla, A. . *Farmacología humana*. 4ª edición ed: Masson; 2003
67. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931-945
68. Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet* 2006;7:85-97
69. Ho BC, Black, D.W., Andreasen, N.C.,. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. In: Masson ed, *Fundamentos de psiquiatría clínica*; 2005:201-257
70. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* 1987;1:133-152

71. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med* 2001;52:503-517
72. Flórez J, Armijo, J. A., Mediavilla, A.,. Sección V: Sistema nervioso central. Fármacos antidepresivos y antimaníacos. In: Elsevier España SL ed, *Farmacología humana*; 2008:647-662
73. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1081-1090
74. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360-369
75. Mortimer AM. Novel antipsychotics in schizophrenia. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:315-329
76. Holmes A, Lachowicz JE, Sibley DR. Phenotypic analysis of dopamine receptor knockout mice; recent insights into the functional specificity of dopamine receptor subtypes. *Neuropharmacology* 2004;47:1117-1134
77. Jarskog LF, Miyamoto S, Lieberman JA. Schizophrenia: new pathological insights and therapies. *Annu Rev Med* 2007;58:49-61
78. www.geodon.com. In: (Pfizer)
79. Pirmohamed M, Park BK. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. *Toxicology* 2003;192:23-32
80. Coutts RT, Urichuk LJ. Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:325-354
81. Quetiapina, comprimidos recubiertos con película. Fichas técnicas. . In: Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo.
82. DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:509-522
83. Zyprexa® (olanzapina). Fichas técnicas. In: Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo.
84. Sathirakul K, Chan C, Teng L, et al. Olanzapine pharmacokinetics are similar in Chinese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:184-187
85. Dietmaier O, Ruscin M, Leur J. Olanzapine (Drug Evaluation Monographs). In: Staff DE ed, *Drugdex Information System* Colorado; 2004
86. Kassahun K, Mattiuz E, Nyhart E, Jr., et al. Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. *Drug Metab Dispos* 1997;25:81-93
87. Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, Albano D, Klockowski PM. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone. *J Clin Pharmacol* 1999;39:297-309
88. Gutierrez R, Lee PI, Huang ML, Woestenborghs R. Risperidone: effects of formulations on oral bioavailability. *Pharmacotherapy* 1997;17:599-605
89. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reece SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:58-69
90. Bushe C, Shaw M. Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2007;21:768-773
91. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004;64:2291-2314

92. Krausz M. Efficacy review of antipsychotics. *Curr Med Res Opin* 2002;18 Suppl 3:s8-12
93. Thyrum PT, Wong, Y.W., Yeh, C. . Single-dose pharmacokinetics of quetiapine in subjects with renal or hepatic impairment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;4:521-533
94. Callaghan JT, Cerimele, B.J., Kassahun, K.J., Nyhart, E.H. Jr., Hoyes-Beehler, P.J., Kondraske, G.V. Olanzapine: interaction study with imipramine. *J Clin Pharmacol* 1997;37:971-978
95. Gossen D, de Suray, J.M., Vandenhende, F., Onkelinx, C., Gangji, D. Influence of fluoxetine on olanzapine pharmacokinetics. *AAPS PharmSci* 2002;4:E11
96. Markowitz JS, Devane, C.L., Liston, H.L., Boulton, D.W., Risch, S.C. The effects of probenecid on the disposition of risperidone and olanzapine in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:30-38
97. Evans WE, Relling, M. V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487-491
98. Porter TD, Coon, M. J. Cytochrome P-450. Multiplicity of isoforms, substrates, and catalytic and regulatory mechanisms. *J Biol Chem* 1991;266:13469-13472
99. Nebert DW, Russell, D. W. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 2002;360:1155-1162
100. www.cypalleles.ki.se. In
101. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:414-423
102. Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:529-547
103. Blanco JG, Harrison PL, Evans WE, Relling MV. Human cytochrome P450 maximal activities in pediatric versus adult liver. *Drug Metab Dispos* 2000;28:379-382
104. Gow PJ, Ghabrial H, Smallwood RA, Morgan DJ, Ching MS. Neonatal hepatic drug elimination. *Pharmacol Toxicol* 2001;88:3-15
105. Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:8-19
106. Mugford CA, Kedderis GL. Sex-dependent metabolism of xenobiotics. *Drug Metab Rev* 1998;30:441-498
107. Walter-Sack I, Klotz U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:47-64
108. Capdevila JH, Falck JR, Harris RC. Cytochrome P450 and arachidonic acid bioactivation. Molecular and functional properties of the arachidonate monooxygenase. *J Lipid Res* 2000;41:163-181
109. Gonzalez FJ. Human cytochromes P450: problems and prospects. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:346-352
110. Clarke SE. In vitro assessment of human cytochrome P450. *Xenobiotica* 1998;28:1167-1202
111. Ma MK, Woo MH, McLeod HL. Genetic basis of drug metabolism. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:2061-2069
112. Pelkonen O, Maenpaa, J., Taavitsainen, P., Rautio, A., Raunio, H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. . *Xenobiotica* 1998;28:1203/1253
113. Wolf CR, Smith, G. Pharmacogenetics. *Br Med Bull* 1999;55:366/386

114. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C0/A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:445-449
115. Basile VS, Ozdemir V, Masellis M, et al. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000;5:410-417
116. Nakajima M, Yokoi T, Mizutani M, et al. Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect on the CYP1A2 inducibility in humans. *J Biochem* 1999;125:803-808
117. Ladona MG, Izquierdo-Martinez M, Posada de la Paz MP, et al. Pharmacogenetic profile of xenobiotic enzyme metabolism in survivors of the Spanish toxic oil syndrome. *Environ Health Perspect* 2001;109:369-375
118. Han XM, Ou-Yang DS, Lu PX, et al. Plasma caffeine metabolite ratio (17X/137X) in vivo associated with G-2964A and C734A polymorphisms of human CYP1A2. *Pharmacogenetics* 2001;11:429-435
119. Daily EB, Aquilante CL. Cytochrome P450 2C8 pharmacogenetics: a review of clinical studies. *Pharmacogenomics* 2009;10:1489-1510
120. Bahadur N, Leathart JB, Mutch E, et al. CYP2C8 polymorphisms in Caucasians and their relationship with paclitaxel 6 α -hydroxylase activity in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 2002;64:1579-1589
121. Parikh S, Ouedraogo JB, Goldstein JA, Rosenthal PJ, Kroetz DL. Amodiaquine metabolism is impaired by common polymorphisms in CYP2C8: implications for malaria treatment in Africa. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:197-203
122. Thijssen HH, Ritzen B. Acenocoumarol pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:61-68
123. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:913-958
124. Kawamura M, Ohara S, Koike T, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism influences the preventive effect of lansoprazole on the recurrence of erosive reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:222-226
125. Herrlin K, Yasui-Furukori N, Tybring G, et al. Metabolism of citalopram enantiomers in CYP2C19/CYP2D6 phenotyped panels of healthy Swedes. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:415-421
126. Shimoda K, Someya T, Yokono A, et al. The impact of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on metabolism of amitriptyline in Japanese psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:371-378
127. Wang JH, Liu ZQ, Wang W, et al. Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:42-47
128. Yokono A, Morita S, Someya T, et al. The effect of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on the metabolism of clomipramine in Japanese psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:549-555
129. Yu KS, Yim DS, Cho JY, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:266-273
130. Steimer W, Zopf K, von Amelunxen S, et al. Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem* 2005;51:376-385

131. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg, M., Evans, W. E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:119-137
132. Gough AC, Smith, C. A., Howell, S. M., Wolf, C. R., Bryant, S. P., Spurr, N. K. Localization of the CYP2D gene locus to human chromosome 22q13.1 by polymerase chain reaction, in situ hybridization, and linkage analysis. *Genomics* 1993;15:430-432
133. Gough AC, Miles, J. S., Spurr, N. K., Moss, J. E., Gaedigk, A., Eichelbaum, M., Wolf, C. R. Identification of the primary gene defect at the cytochrome P450 CYP2D locus. *Nature* 1990;347:773-776
134. Gaedigk A, Blum, M., Gaedigk, R., Eichelbaum, M., Meyer, U. A. Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. *Am J Hum Genet* 1991;48:943-950
135. Kagimoto M, Heim, M., Kagimoto, K., Zeugin, T., Meyer, U. A. Multiple mutations of the human cytochrome P450IID6 gene (CYP2D6) in poor metabolizers of debrisoquine. Study of the functional significance of individual mutations by expression of chimeric genes. *J Biol Chem* 1990;265:17209-17214
136. Saxena R, Shaw, G. L., Relling, M. V., Frame, J. N., Moir, D. T., Evans, W. E., Caporaso, N., Weiffenbach, B. Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single base deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype. *Hum Mol Genet* 1994;3:923-926
137. Evert B, Griese, E. U., Eichelbaum, M. A missense mutation in exon 6 of the CYP2D6 gene leading to a histidine 324 to proline exchange is associated with the poor metabolizer phenotype of sparteine. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1994;350:434-439
138. Tyndale R, Aoyama, T., Broly, F., Matsunaga, T., Inaba, T., Kalow, W., Gelboin, H. V., Meyer, U. A., Gonzalez, F. J. Identification of a new variant CYP2D6 allele lacking the codon encoding Lys-281: possible association with the poor metabolizer phenotype. *Pharmacogenetics* 1991;1:26-32
139. Menoyo A, del Rio, E., Baiget, M. Characterization of variant alleles of cytochrome CYP2D6 in a Spanish population. *Cell Biochem Funct* 2006;24:381-385
140. Sachse C, Brockmoller, J., Bauer, S., Roots, I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997;60:284-295
141. Alvan G, Bechtel, P., Iselius, L., Gundert-Remy, U. Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:533-537
142. Agundez JA, Ledesma MC, Ladero JM, Benitez J. Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:265-269
143. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:389-430
144. Thompson PD, Jurutka PW, Whitfield GK, et al. Liganded VDR induces CYP3A4 in small intestinal and colon cancer cells via DR3 and ER6 vitamin D responsive elements. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;299:730-738
145. Ding X, Kaminsky LS. Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:149-173

146. Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1271-1294
147. Eiselt R, Domanski TL, Zibat A, et al. Identification and functional characterization of eight CYP3A4 protein variants. *Pharmacogenetics* 2001;11:447-458
148. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27:383-391
149. Laika B, Leucht S, Heres S, Schneider H, Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J* 2009
150. Tay JK, Tan CH, Chong SA, Tan EC. Functional polymorphisms of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and prolonged QTc interval in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1297-1302
151. Hagg S, Spigset O, Lakso HA, Dahlqvist R. Olanzapine disposition in humans is unrelated to CYP1A2 and CYP2D6 phenotypes. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:493-497
152. Cho HY, Lee YB. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of risperidone in healthy male subjects with different CYP2D6 genotypes. *Arch Pharm Res* 2006;29:525-533
153. Kang RH, Jung SM, Kim KA, et al. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:272-277
154. Wang L, Yu L, Zhang AP, et al. Serum prolactin levels, plasma risperidone levels, polymorphism of cytochrome P450 2D6 and clinical response in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2007;21:837-842
155. Ayerton A, Morgan P. Role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion. *Xenobiotica* 2001;31:469-497
156. Benet LZ, Cummins CL. The drug efflux-metabolism alliance: biochemical aspects. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;50 Suppl 1:S3-11
157. Watkins PB. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;27:161-170
158. Mahar Doan KM, Humphreys JE, Webster LO, et al. Passive permeability and P-glycoprotein-mediated efflux differentiate central nervous system (CNS) and non-CNS marketed drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:1029-1037
159. Schinkel AH, Mayer U, Wagenaar E, et al. Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug-transporting) P-glycoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:4028-4033
160. Weiss J, Dormann SM, Martin-Facklam M, et al. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:197-204
161. Boulton DW, DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics. *Life Sci* 2002;71:163-169
162. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:3473-3478
163. Nakamura T, Sakaeda T, Horinouchi M, et al. Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:297-303

164. Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;297:1137-1143
165. Lin YC, Ellingrod VL, Bishop JR, Miller DD. The relationship between P-glycoprotein (PGP) polymorphisms and response to olanzapine treatment in schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2006;28:668-672
166. Yasui-Furukori N, Mihara K, Takahata T, et al. Effects of various factors on steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: lack of impact of MDR-1 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:569-575
167. Bolonna AA, Arranz, M. J., Mancama, D., Kerwin, R. W. Pharmacogenomics--can genetics help in the care of psychiatric patients? *Int Rev Psychiatry* 2004;16:311-319
168. Grevle L, Guzey, C., Hadidi, H., Brennersted, R., Idle, J. R., Aasly, J. Allelic association between the DRD2 TaqI A polymorphism and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:1070-1074
169. Arranz MJ, Munro, J., Birkett, J., Bolonna, A., Mancama, D., Sodhi, M., Lesch, K. P., Meyer, J. F., Sham, P., Collier, D. A., Murray, R. M., Kerwin, R. W. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000;355:1615-1616
170. Birkett JT, Arranz, M. J., Munro, J., Osbourn, S., Kerwin, R. W., Collier, D. A. Association analysis of the 5-HT5A gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *Neuroreport* 2000;11:2017-2020
171. Kang RH, Wong, M. L., Choi, M. J., Paik, J. W., Lee, M. S. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and mirtazapine antidepressant response in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1317-1321
172. Murphy GM, Jr., Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003;160:1830-1835
173. Murphy GMJ, Hollander, S. B., Rodrigues, H. E., Kremer, C., Schatzberg, A. F. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1163-1169
174. Perlis RH, Mischoulon, D., Smoller, J. W., Wan, Y. J., Lamon-Fava, S., Lin, K. M., Rosenbaum, J. F., Fava, M. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54:879-883
175. Noble EP, Blum, K., Ritchie, T., Montgomery, A., Sheridan, P. J. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:648-654
176. Thompson J, Thomas, N., Singleton, A., Piggott, M., Lloyd, S., Perry, E. K., Morris, C. M., Perry, R. H., Ferrier, I. N., Court, J. A. D2 dopamine receptor gene (DRD2) TaqI A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 1997;7:479-484
177. Mihara K, Suzuki, A., Kondo, T., Yasui-Furukori, N., Ono, S., Otani, K., Kaneko, S., Inoue, Y. Relationship between TaqI A dopamine D2 receptor (DRD2) polymorphism and prolactin response to bromperidol. *Am J Med Genet* 2001;105:271-274
178. Young RM, Lawford, B. R., Barnes, M., Burton, S. C., Ritchie, T., Ward, W. K., Noble, E. P. Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2*A1 allele. *Br J Psychiatry* 2004;185:147-151

179. Chen CH, Wei, F. C., Koong, F. J., Hsiao, K. J. Association of TaqI A polymorphism of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997;41:827-829
180. Hori H, Ohmori, O., Shinkai, T., Kojima, H., Nakamura, J. Association between three functional polymorphisms of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001;105:774-778
181. Lattuada E, Cavallaro, R., Serretti, A., Lorenzi, C., Smeraldi, E. Tardive dyskinesia and DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT2A variants in schizophrenia: an association study with repeated assessment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:489-493
182. Nakazono Y, Abe, H., Murakami, H., Koyabu, N., Isaka, Y., Nemoto, Y., Murata, S., Tsutsumi, Y., Ohtani, H., Sawada, Y. Association between neuroleptic drug-induced extrapyramidal symptoms and dopamine D2-receptor polymorphisms in Japanese schizophrenic patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:163-171
183. Guzey C, Scordo, M. G., Spina, E., Landsem, V. M., Spigset, O. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:233-241
184. Hedenmalm K, Guzey, C., Dahl, M. L., Yue, Q. Y., Spigset, O. Risk factors for extrapyramidal symptoms during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, including cytochrome P-450 enzyme, and serotonin and dopamine transporter and receptor polymorphisms. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:192-197
185. Lundstrom K, Turpin MP. Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;225:1068-1072
186. Eichhammer P, Albus, M., Borrmann-Hassenbach, M., Schoeler, A., Putzhammer, A., Frick, U., Klein, H. E., Rohrmeier, T. Association of dopamine D3-receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: a generalization of Steen's study on DRD3 and tardive dyskinesia. *Am J Med Genet* 2000;96:187-191
187. Lerer B, Segman, R. H., Fangerau, H., Daly, A. K., Basile, V. S., Cavallaro, R., Aschauer, H. N., McCreadie, R. G., Ohlraun, S., Ferrier, N., Masellis, M., Verga, M., Scharfetter, J., Rietschel, M., Lovlie, R., Levy, U. H., Meltzer, H. Y., Kennedy, J. L., Steen, V. M., Macciardi, F. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:105-119
188. Steen VM, Lovlie, R., MacEwan, T., McCreadie, R. G. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 1997;2:139-145
189. Arranz M, Collier, D., Sodhi, M., Ball, D., Roberts, G., Price, J., Sham, P., Kerwin, R. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet* 1995;346:281-282
190. Harvey L, Reid, R. E., Ma, C., Knight, P. J., Pfeifer, T. A., Grigliatti, T. A. Human genetic variations in the 5HT2A receptor: a single nucleotide polymorphism identified with altered response to clozapine. *Pharmacogenetics* 2003;13:107-118

191. Khait VD, Huang, Y. Y., Zalsman, G., Oquendo, M. A., Brent, D. A., Harkavy-Friedman, J. M., Mann, J. J. Association of serotonin 5-HT_{2A} receptor binding and the T102C polymorphism in depressed and healthy Caucasian subjects. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:166-172
192. Polesskaya OO, Sokolov, B. P. Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J Neurosci Res* 2002;67:812-822
193. Lerer B, Segman, R. H., Fangerau, H., Daly, A. K., Basile, V. S., Cavallaro, R., Aschauer, H. N., McCreadie, R. G., Ohlraun, S., Ferrier, N., Masellis, M., Verga, M., Scharfetter, J., Rietschel, M., Lovlie, R., Levy, U. H., Meltzer, H. Y., Kennedy, J., Tan, E. C., Basile, V. S., Cavallaro, R., Aschauer, H. N., Strous, R., Chong, S. A., Heresco-Levy, U., Verga, M., Scharfetter, J., Meltzer, H. Y., Kennedy, J. L., Macciardi, F. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:411-425
194. Segman RH, Heresco-Levy, U., Finkel, B., Goltser, T., Shalem, R., Schlafman, M., Dorevitch, A., Yakir, A., Greenberg, D., Lerner, A., Lerer, B. Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001;6:225-229
195. Hazelwood LA, Sanders-Bush, E. His452Tyr polymorphism in the human 5-HT_{2A} receptor destabilizes the signaling conformation. *Mol Pharmacol* 2004;66:1293-1300
196. Arranz MJ, Collier, D. A., Munro, J., Sham, P., Kirov, G., Sodhi, M., Roberts, G., Price, J., Kerwin, R. W. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci Lett* 1996;217:177-178
197. Segman RH, Goltser, T., Heresco-Levy, U., Finkel, B., Shalem, R., Schlafman, M., Yakir, A., Greenberg, D., Strous, R., Lerner, A., Shelevoy, A., Lerer, B. Association of dopaminergic and serotonergic genes with tardive dyskinesia in patients with chronic schizophrenia. *Pharmacogenomics J* 2003;3:277-283
198. Heils A, Teufel, A., Petri, S., Stober, G., Riederer, P., Bengel, D., Lesch, K. P. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;66:2621-2624
199. Lesch KP, Balling U, Gross J, et al. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect* 1994;95:157-162
200. Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, et al. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 1996;347:731-733
201. Battersby S, Ogilvie AD, Smith CA, et al. Structure of a variable number tandem repeat of the serotonin transporter gene and association with affective disorder. *Psychiatr Genet* 1996;6:177-181
202. Fan JB, Sklar P. Meta-analysis reveals association between serotonin transporter gene STin2 VNTR polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2005;10:928-938, 891
203. Manna I, Labate A, Gambardella A, et al. Serotonin transporter gene (5-Htt): association analysis with temporal lobe epilepsy. *Neurosci Lett* 2007;421:52-56
204. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, et al. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6:243-250

205. Illi A, Kampman O, Anttila S, et al. Interaction between angiotensin-converting enzyme and catechol-O-methyltransferase genotypes in schizophrenics with poor response to conventional neuroleptics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:147-151
206. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Hauser J. Eye movement disturbances in schizophrenia and a polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene. *Psychiatry Res* 2002;113:49-57
207. Ellison G. The N-methyl-D-aspartate antagonists phencyclidine, ketamine and dizocilpine as both behavioral and anatomical models of the dementias. *Brain Res Brain Res Rev* 1995;20:250-267
208. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148:1301-1308
209. Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, et al. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1997;17:141-150
210. Begni S, Moraschi S, Bignotti S, et al. Association between the G1001C polymorphism in the GRIN1 gene promoter region and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003;53:617-619
211. Ohtsuki T, Sakurai K, Dou H, et al. Mutation analysis of the NMDAR2B (GRIN2B) gene in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001;6:211-216
212. Qin S, Zhao X, Pan Y, et al. An association study of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) and NR2B subunit gene (GRIN2B) in schizophrenia with universal DNA microarray. *Eur J Hum Genet* 2005;13:807-814
213. Sakurai K, Toru M, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T. Mutation analysis of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) in schizophrenia. *Neurosci Lett* 2000;296:168-170
214. Williams NM, Bowen T, Spurlock G, et al. Determination of the genomic structure and mutation screening in schizophrenic individuals for five subunits of the N-methyl-D-aspartate glutamate receptor. *Mol Psychiatry* 2002;7:508-514
215. Cuyas E, Olano-Martin E, Khymenets O, et al. Errors and reproducibility of DNA array-based detection of allelic variants in ADME genes: PHARMACHIP. *Pharmacogenomics*;11:257-266
216. Lejona S, Benedetti, M.S., Fay, F., Fay, O. Avances en el Diagnóstico Molecular: reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. *ANUARIO FUNDACIÓN Dr J R VILLAVICENCIO* 2006;XIV:033 - 037
217. Karch FE, Lasagna, L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:247-254
218. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, et al. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:234-242
219. Chen ML, Lee, S.C., Jee, M.J., Schuirmann, D.J., Lesko, L.J., Williams, R.L. Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:510-521
220. www.pubmed.com. Hapmap CEU. SNPs database. In
221. Kootstra-Ros JE, Smallegoor W, van der Weide J. The cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphisms *1F and *1D do not affect clozapine clearance in a group of schizophrenic patients. *Ann Clin Biochem* 2005;42:216-219

222. Sachse C, Bhambra U, Smith G, et al. Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A2 gene (CYP1A2) in colorectal cancer patients and controls: allele frequencies, linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:68-76
223. Lopez-Rodriguez R, Novalbos J, Gallego-Sandin S, et al. Influence of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of racemic and enantiomeric forms of ibuprofen in healthy volunteers. *Pharmacol Res* 2008;58:77-84
224. Garcia-Martin E, Martinez C, Tabares B, Frias J, Agundez JA. Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:119-127
225. Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, Fava G, Spina E. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol Res* 2004;50:195-200
226. Sinues B, Vicente J, Fanlo A, et al. CYP3A5*3 and CYP3A4*1B allele distribution and genotype combinations: differences between Spaniards and Central Americans. *Ther Drug Monit* 2007;29:412-416
227. Garcia-Martin E, Martinez C, Pizarro RM, et al. CYP3A4 variant alleles in white individuals with low CYP3A4 enzyme activity. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:196-204
228. Llerena A, Dorado P, Penas-Lledo EM, Caceres MC, De la Rubia A. Low frequency of CYP2D6 poor metabolizers among schizophrenia patients. *Pharmacogenomics J* 2007;7:408-410
229. Scordo MG, Spina E, Facciola G, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;147:300-305
230. Girard H, Butler LM, Villeneuve L, et al. UGT1A1 and UGT1A9 functional variants, meat intake, and colon cancer, among Caucasians and African-Americans. *Mutat Res* 2008;644:56-63
231. Henriquez-Hernandez LA, Murias-Rosales A, Hernandez Gonzalez A, et al. Gene polymorphisms in TYMS, MTHFR, p53 and MDR1 as risk factors for breast cancer: a case-control study. *Oncol Rep* 2009;22:1425-1433
232. López-Rodríguez R, Güzey, C., Spigset, O. ALLELE AND GENOTYPE FREQUENCIES OF SEROTONIN AND DOPAMINE RECEPTOR AND TRANSPORTER POLYMORPHISMS IN A NORWEGIAN POPULATION. XV Reunión de Farmacólogos de la Comunidad de Madrid 2006
233. Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Florez G, et al. Differential role of serotonergic polymorphisms in alcohol and heroin dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:695-700
234. Penas-Lledo EM, Dorado P, Caceres MC, de la Rubia A, Llerena A. Association between T102C and A-1438G polymorphisms in the serotonin receptor 2A (5-HT2A) gene and schizophrenia: relevance for treatment with antipsychotic drugs. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:835-838
235. Ponce G, Hoenicka J, Jimenez-Arriero MA, et al. DRD2 and ANKK1 genotype in alcohol-dependent patients with psychopathic traits: association and interaction study. *Br J Psychiatry* 2008;193:121-125
236. Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Arango C, et al. Genetic polymorphisms in the dopamine-2 receptor (DRD2), dopamine-3 receptor (DRD3), and dopamine

- transporter (SLC6A3) genes in schizophrenia: Data from an association study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009
237. Di Maria E, Gulli R, Begni S, et al. Variations in the NMDA receptor subunit 2B gene (GRIN2B) and schizophrenia: a case-control study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;128B:27-29
 238. Mo SL, Liu YH, Duan W, et al. Substrate Specificity, Regulation, and Polymorphism of Human Cytochrome P450 2B6. *Curr Drug Metab* 2009
 239. Code EL, Crespi CL, Penman BW, et al. Human cytochrome P4502B6: interindividual hepatic expression, substrate specificity, and role in procarcinogen activation. *Drug Metab Dispos* 1997;25:985-993
 240. Lamba V, Lamba J, Yasuda K, et al. Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307:906-922
 241. Lang T, Klein K, Fischer J, et al. Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. *Pharmacogenetics* 2001;11:399-415
 242. Martinez C, Garcia-Martin E, Blanco G, et al. The effect of the cytochrome P450 CYP2C8 polymorphism on the disposition of (R)-ibuprofen enantiomer in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:62-69
 243. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 1998;46:21-26
 244. Hall D, Ybazeta G, Destro-Bisol G, Petzl-Erler ML, Di Rienzo A. Variability at the uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 promoter in human populations and primates. *Pharmacogenetics* 1999;9:591-599
 245. Iyer L, King CD, Whittington PF, et al. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J Clin Invest* 1998;101:847-854
 246. Nyberg S, Dahl ML, Halldin C. A PET study of D2 and 5-HT2 receptor occupancy induced by risperidone in poor metabolizers of debrisoquin and risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;119:345-348
 247. Hutson WR, Roehrkasse RL, Wald A. Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility. *Gastroenterology* 1989;96:11-17
 248. Kashuba AD, Nafziger AN. Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:203-218
 249. Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:19-29
 250. Westlind A, Lofberg L, Tindberg N, Andersson TB, Ingelman-Sundberg M. Interindividual differences in hepatic expression of CYP3A4: relationship to genetic polymorphism in the 5'-upstream regulatory region. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;259:201-205
 251. Uehlinger C, Crettol S, Chassot P, et al. Increased (R)-methadone plasma concentrations by quetiapine in cytochrome P450s and ABCB1 genotyped patients. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:273-278
 252. Bigos KL, Pollock BG, Coley KC, et al. Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharmacol* 2008;48:157-165

253. Kelly C, McCreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 1999;156:1751-1757
254. Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Saria A, Aichhorn W. Effects of age and sex on olanzapine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:570-574
255. Bozina N, Kuzman MR, Medved V, et al. Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2008;42:89-97
256. Consoli G, Lastella M, Ciapparelli A, et al. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients. *Pharmacogenomics* 2009;10:1267-1276
257. Fromm MF. Genetically determined differences in P-glycoprotein function: implications for disease risk. *Toxicology* 2002;181-182:299-303
258. Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, et al. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol* 2005;19:395-401
259. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, et al. Age and gender effects on olanzapine and risperidone plasma concentrations in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:665-674
260. Owen RT. Extended-release paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypical antipsychotic. *Drugs Today (Barc)* 2007;43:249-258
261. Leon J, Susce MT, Pan RM, et al. A study of genetic (CYP2D6 and ABCB1) and environmental (drug inhibitors and inducers) variables that may influence plasma risperidone levels. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:93-102
262. Huang ML, Van Peer A, Woestenborghs R, et al. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:257-268
263. Mihara K, Kondo T, Yasui-Furukori N, et al. Effects of various CYP2D6 genotypes on the steady-state plasma concentrations of risperidone and its active metabolite, 9-hydroxyrisperidone, in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2003;25:287-293
264. Roh HK, Kim CE, Chung WG, et al. Risperidone metabolism in relation to CYP2D6*10 allele in Korean schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:671-675
265. Yasui-Furukori N, Mihara K, Kondo T, et al. Effects of CYP2D6 genotypes on plasma concentrations of risperidone and enantiomers of 9-hydroxyrisperidone in Japanese patients with schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 2003;43:122-127
266. Yasui-Furukori N, Hidestrand M, Spina E, et al. Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes. *Drug Metab Dispos* 2001;29:1263-1268
267. Olesen OV, Licht RW, Thomsen E, et al. Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. *Ther Drug Monit* 1998;20:380-384
268. van Beijsterveldt LE, Geerts RJ, Leysen JE, et al. Regional brain distribution of risperidone and its active metabolite 9-hydroxy-risperidone in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;114:53-62
269. Gunes A, Spina E, Dahl ML, Scordo MG. ABCB1 Polymorphisms Influence Steady-State Plasma Levels of 9-Hydroxyrisperidone and Risperidone Active Moiety. *Ther Drug Monit* 2008

270. Zhu HJ, Wang JS, Markowitz JS, et al. Risperidone and paliperidone inhibit p-glycoprotein activity in vitro. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:757-764
271. Hamner M. The effects of atypical antipsychotics on serum prolactin levels. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14:163-173
272. Staller J. The effect of long-term antipsychotic treatment on prolactin. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:317-326
273. Fuchs K. *Endocrinología de la Gestación.*; 1982
274. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 Suppl 2:69-82
275. Kuruvilla A, Peedicayil J, Srikrishna G, Kuruvilla K, Kanagasabapathy AS. A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992;19:603-606
276. Yasui-Furukori N, Saito M, Tsuchimine S, et al. Association between dopamine-related polymorphisms and plasma concentrations of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1491-1495
277. de Leon J, Diaz FJ, Josiassen RC, Simpson GM. Possible individual and gender differences in the small increases in plasma prolactin levels seen during clozapine treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:318-325
278. Eberhard J, Lindstrom E, Holstad M, Levander S. Prolactin level during 5 years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:268-276
279. Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. U.S. SEROQUEL Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:158-169
280. Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med* 2000;30:95-105
281. Hamner MB, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG, Hong WW. Plasma prolactin in schizophrenia subjects treated with Seroquel (ICI 204,636). *Psychopharmacol Bull* 1996;32:107-110
282. Troost PW, Lahuis BE, Hermans MH, et al. Prolactin release in children treated with risperidone: impact and role of CYP2D6 metabolism. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:52-57
283. Boidi G, Ferro M. Rapid dose initiation of quetiapine for the treatment of acute schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomised, multicentre, parallel-group, open study. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:299-306
284. Olesen OF, Bennike B, Dam H, Møllerup E. Association of the 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism 102T/C with ischemic stroke. *J Mol Neurosci* 2006;30:323-328
285. Drici MD, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Saf* 2001;24:575-585
286. Czekalla J, Beasley CM, Jr., Dellva MA, Berg PH, Grundy S. Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J Clin Psychiatry* 2001;62:191-198
287. Kongsamut S, Kang J, Chen XL, Roehr J, Rampe D. A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 2002;450:37-41

- 288. Llerena A, Berecz R, Dorado P, de la Rubia A. QTc interval, CYP2D6 and CYP2C9 genotypes and risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol* 2004;18:189-193
- 289. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:911-936
- 290. Seeman MV. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. *Schizophr Bull* 2009;35:937-948
- 291. Melkersson KI, Scordo MG, Gunes A, Dahl ML. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry* 2007;68:697-704
- 292. Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000;60:6921-6926
- 293. Rouits E, Boisdron-Celle M, Dumont A, et al. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:5151-5159
- 294. Yasar U, Lundgren S, Eliasson E, et al. Linkage between the CYP2C8 and CYP2C9 genetic polymorphisms. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;299:25-28
- 295. Seo T, Nagata R, Ishitsu T, et al. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the efficacy of clobazam therapy. *Pharmacogenomics* 2008;9:527-537
- 296. Zackrisson AL, Holmgren P, Gladh AB, Ahlner J, Lindblom B. Fatal intoxication cases: cytochrome P450 2D6 and 2C19 genotype distributions. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:547-552

ANEXO I

GENOTIPOS DE LOS VOLUNTARIOS

Ensayo	Vol	CYP1A1	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5	UGT1A1	MDR1	SLC6A4	DRD3	GRIN2B	HT2A	HT2A	COMT	DRD2
QUE-1	1	*1/*2	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1		*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/C	S/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/C	Val/Met	A1-A2
QUE-1	2	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*2	*1/*1	*1/*3	*1/*10	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/L	Gly/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Met	A1-A2
QUE-1	3	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	L/L	Ser/Ser	T/T	His/His	C/T	Met/Met	A2-A2
QUE-1	4	*2/*2		G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*2	*1/*1	*1/*3	*1/*1	C/T	L/L	Gly/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Met	A1-A2
QUE-1	5	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*2/*5	*1/*1	*1/*3	*28/*28	C/T	L/L	Gly/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Met	A2-A2
QUE-1	6	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	L/S	Gly/Gly	T/T	His/Tyr	C/C	Val/Met	A1-A2
QUE-1	7	*1/*1	*1/*1F	G/G	*2/*2	*1/*4	*1/*1	*4/*5	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/C	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Val	A1-A2
QUE-1	8	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	L/L	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Met	A1-A1
QUE-1	9	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*2	*3/*4	*1/*2	*1/*3	*1/*1	*1/*3	*1/*28	C/C	L/L	Ser/Ser	C/T	His/His	C/C	Val/Val	A1-A2
QUE-1	10	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*2/*4	*1/*3	*1/*2	*3/*41	*1/*1B	*1/*3	*1/*1	T/T	S/S	Ser/Ser	C/T	His/Tyr	C/T	Met/Met	A2-A2
QUE-1	11	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*3/*4	*1/*2	*1/*41	*1/*1	*1/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/Tyr	C/T	Met/Met	A1-A2
QUE-1	12	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Ser	T/T	His/Tyr	T/T	Val/Met	A2-A2
QUE-1	13	*1/*1	*1/*1	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	L/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Met/Met	A2-A2
QUE-1	14	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*41	*1/*1	*3/*3	*28/*28	T/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Val/Met	A2-A2
QUE-1	15	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*1XN/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/L	Gly/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Met	
QUE-1	16	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Val	A2-A2
QUE-1	17	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Val/Met	A2-A2
QUE-1	18	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	L/S	Ser/Gly	C/T	His/Tyr	T/T	Val/Met	
QUE-1	19	*1/*1	*1/*1F	T/T	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/L	Ser/Ser	C/T	His/Tyr	C/T	Met/Met	A2-A2
QUE-1	20	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*2/*9	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Val/Val	A2-A2
QUE-1	21	*1/*2		T/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*2/*2	*1/*1B	*1/*3	*1/*1	C/C	L/L	Ser/Gly	C/T	His/His	T/T	Val/Val	A1-A2
QUE-1	22	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/L	Ser/Ser	T/T	His/His	C/T	Val/Met	A1-A2
QUE-1	23	*1/*1	*1/*1F	T/T	*1/*1	*1/*3	*2/*3	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	L/L	Ser/Gly	C/T	His/His	C/C	Val/Val	A1-A2
QUE-1	24	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*35/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	S/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/T	Met/Met	A2-A2
QUE-1	25	*1/*2	*1C/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*10/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/T	Val/Val	A1-A2

Ensayo	Vol	CYP1A1	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5	UGT1A1	MDR1	SLC6A4	DRD3	GRIN2B	HT2A	HT2A	COMT	DRD2
QUE-1	26	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	S/S	Gly/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Met	A1-A2
QUE-1	27	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*4/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	L/S	Gly/Gly	C/C	His/Tyr	C/T	Val/Met	A2-A2
QUE-1	28	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	L/S	Ser/Gly	C/T	His/Tyr	T/T	Val/Met	A2-A2
QUE-1	29	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Met	A1-A2
QUE-1	30	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*4/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Met/Met	A2-A2
QUE-1	31	*1/*2	*1/*1C	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*2	*1/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/C	Val/Val	A2-A2
QUE-1	32	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*28/*28	C/T	L/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/C	Val/Val	A2-A2
QUE-1	33	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/L	Ser/Ser	C/C	His/His	C/C	Met/Met	A1-A2
QUE-1	34	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/L	Ser/Gly	T/T	His/His	C/T	Val/Met	A2-A2
QUE-1	36	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*5/*35	*1/*1	*3/*3	*28/*28	C/T	L/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/C	Val/Val	A1-A2
QUE-2	1	*1/*1	*1/*1	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2/*9	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/L	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Val/Val	
QUE-2	2	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/C	Val/Met	
QUE-2	4	*1/*2	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	S/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/T	Val/Met	
QUE-2	5	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	S/S	Gly/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Met	
QUE-2	6	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/L	Ser/Gly	C/C	His/Tyr	C/T	Val/Met	
QUE-2	7	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*4/*41	*1/*1	*3/*3	*28/*28	C/C	L/L	Ser/Ser	C/C	His/Tyr	C/T	Val/Val	
QUE-2	8	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/L	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Met	
QUE-2	9	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	S/S	Gly/Gly	C/T	His/His	C/C	Val/Val	
QUE-2	10	*1/*1	*1/*1F	T/T	*1/*2	*1/*4	*1/*1	*2/*9	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Gly	C/T	His/His	T/T	Met/Met	
QUE-2	12	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*2	*3/*4	*1/*2	*2/*4	*1/*1B	*1/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Val/Met	
QUE-2	13	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*2/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	L/S	Ser/Ser	T/T	His/His	C/C	Val/Val	
QUE-2	14	*1/*1	*1/*1F	T/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*4/*4		*3/*3	*1/*28	C/T	L/L	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Met	
QUE-2	15	*1/*1	*1/*1F	T/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2/*41	*1/*1B	*1/*3	*1/*1	C/C	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Met	
QUE-2	16	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Met	
QUE-2	17	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2XN/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/L	Ser/Gly	C/T	His/His	C/T	Val/Met	

Ensayo	Vol	CYP1A1	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5	UGT1A1	MDR1	SLC6A4	DRD3	GRIN2B	HT2A	HT2A	COMT	DRD2
QUE-2	18	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*35	*1/*1B	*3/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/T	Val/Met	
QUE-2	19	*1/*1	*1/*1	G/G	*2/*2	*1/*4	*1/*1	*1XN/*2	*1/*1B	*3/*3	*28/*28	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Val/Met	
QUE-2	20	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*4/*5	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Met/Met	
QUE-2	21	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/T	Val/Met	
QUE-2	22	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*4	*3/*4	*2/*3	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	L/S	Ser/Gly	C/T	His/Tyr	C/T	Val/Met	
QUE-2	24	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*4/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/T	Val/Met	
QUE-2	25	*1/*1	*1/*1	G/G	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*4/*35	*1/*1B	*1/*3	*28/*28	C/C	L/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/T	Met/Met	
QUE-2	26	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*2/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Val	
QUE-2	27	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*2	*1/*3	*1/*2		*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	L/L	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Val/Val	
QUE-2	28	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*9	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	S/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/T	Val/Met	
QUE-2	29	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*2/*3	*1/*2	*1/*1B	*3/*6	*1/*28	C/C	L/L	Gly/Gly	C/C	His/His	C/C	Met/Met	
QUE-2	30	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	S/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Val/Met	
QUE-2	31	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*2	*3/*4	*1/*2	*1/*41	*1/*1	*3/*3	*28/*28	C/T	L/S	Gly/Gly	C/C	His/Tyr	C/T	Met/Met	
QUE-2	32	*1/*1	*1/*1F	T/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*1		*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Gly/Gly	C/C	His/Tyr	T/T	Val/Met	
QUE-2	33	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2/*35	*1/*1	*3/*3		C/T		Ser/Ser	C/C	His/Tyr	C/C	Met/Met	
QUE-2	34	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*5/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	S/S	Ser/Ser	C/T	His/His	T/T	Val/Val	
QUE-2	35	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*41/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	L/L	Ser/Ser	C/T	His/His	T/T	Val/Val	
QUE-2	36	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2/*5	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/T	Val/Val	
QUE-2	37	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*1/*9	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	L/L	Ser/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Val	
QUE-2	38	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*9/*41	*1/*1B	*1/*3	*1/*1	C/C	S/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Val/Val	
QUE-2	39	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*3	*1/*1	*2/*5	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	S/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Val/Met	
QUE-2	40	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1B	*1/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Val/Met	
QUE-2	41	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1B	*1/*3	*1/*1	C/T	L/S	Gly/Gly	C/C	His/Tyr	C/C	Val/Met	
QUE-2	42	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	L/L	Ser/Ser	C/T	His/His	C/C	Val/Val	
QUE-2	43	*1/*2	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*1/*4	*1/*1	*1/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Ser	C/T	His/His	T/T	Val/Val	

Ensayo	Vol	CYP1A1	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5	UGT1A1	MDR1	SLC6A4	DRD3	GRIN2B	HT2A	HT2A	COMT	DRD2
QUE-2	44	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*2XN/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Val	
QUE-2	46	*1/*1	*1/*1	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*4/*6	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/L	Ser/Gly	C/C	His/Tyr	C/T	Val/Val	
QUE-2	47	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*2	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*1	*1/*3	*1/*28	C/C	S/S	Ser/Gly	C/C	His/Tyr	C/T	Val/Met	
QUE-2	48	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*10	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Gly/Gly	C/C	His/Tyr	C/T	Val/Met	

Ensayo	Vol	CYP1A1	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5	UGT1A1	MDR1	SLC6A4	DRD3	GRIN2B	HT2A	HT2A	COMT	DRD2
OLA-1	1	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	L/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/C	Val/Val	A2-A2
OLA-1	3	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Val/Val	A2-A2
OLA-1	4	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/C	L/S	Ser/Ser	C/T	His/Tyr	C/T	Val/Met	A2-A2
OLA-1	5	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*3	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Ser	C/T	His/Tyr	C/C	Val/Met	A2-A2
OLA-1	6	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*2/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/C	Val/Met	A2-A2
OLA-1	7	*1/*1	*1/*1	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*4/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/L	Ser/Ser	C/T	His/His	C/T	Val/Met	A2-A2
OLA-1	8	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*2	*1/*4	*1/*1	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	S/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/T	Val/Val	A2-A2
OLA-1	9	*1/*1	*1/*1	G/T	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	L/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Met/Met	A2-A2
OLA-1	10	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*4/*41	*1/*1	*1/*3	*1/*28	C/C	L/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Val/Met	A1-A2
OLA-1	11	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*9/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/C	L/S	Ser/Ser	C/T	His/His	T/T	Val/Met	A1-A2
OLA-1	12	*1/*2	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*3	*1/*1	*1/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/C	L/S	Ser/Ser	C/T	His/His	T/T	Val/Met	A1-A2
OLA-1	13	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Val/Val	A2-A2
OLA-1	14	*1/*1	*1/*1	T/T	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Val	A1-A2
OLA-1	15	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	S/S	Ser/Ser	C/C	His/Tyr	C/T	Val/Met	A2-A2
OLA-1	16	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/Tyr	C/T	Met/Met	A1-A2
OLA-1	17	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Ser	C/C	His/His	T/T	Val/Val	A1-A2
OLA-1	18	*1/*1		G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/L	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Val	A1-A1
OLA-1	19	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	L/S	Ser/Ser	C/C	His/Tyr	C/C	Met/Met	A1-A1
OLA-1	20	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	L/L	Ser/Ser	C/T	His/His	C/T	Val/Met	A2-A2
OLA-1	21	*1/*2	*1C/*1F	T/T	*1/*1	*3/*3	*2/*2	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	S/S	Gly/Gly	C/T	His/His	C/T	Val/Met	A2-A2
OLA-1	22	*1/*1	*1/*1	G/T	*1/*2	*1/*4	*1/*2	*1/*4	*1/*1	*3/*3		T/T		Ser/Gly	C/T	His/His	C/T	Met/Met	A1-A1
OLA-1	24	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3		C/T		Ser/Ser	C/C	His/His	C/C	Val/Met	A1-A2
OLA-1	25	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Gly	T/T	His/His	C/C	Val/Met	A2-A2
OLA-1	26	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*4/*4	*1/*1B	*1/*1		C/C		Ser/Ser	C/C	His/Tyr	T/T	Val/Met	A1-A2
OLA-1	27	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/L	Ser/Ser	C/C	His/His	C/C	Met/Met	A1-A2
OLA-1	28	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*3	*1/*1	*1/*3	*1/*1	*3/*3		C/C		Ser/Gly	C/T	His/His	C/T	Val/Met	A2-A2
OLA-1	30	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*3/*6	*2/*10	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	L/S	Ser/Ser	C/C	His/His	T/T	Val/Met	A1-A2
OLA-1	31	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*4/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	S/S	Ser/Gly	C/C	His/Tyr	T/T	Val/Met	A2-A2

Ensayo	Vol	CYP1A1	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5	UGT1A1	MDR1	SLC6A4	DRD3	GRIN2B	HT2A	HT2A	COMT	DRD2
OLA-1	32	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*6	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	L/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Val/Met	
OLA-1	33	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*28/*28	C/C	L/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Val/Val	A2-A2
OLA-1	34	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2/*17	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Gly/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Met	A2-A2
OLA-1	35	*1/*2	*1F/*1F	G/G	*1/*2	*1/*3	*1/*2		*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/T	Val/Met	A2-A2
OLA-1	36	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*2/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Met	A1-A2
OLA-2	1	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*2	*1/*4	*1/*1	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Met	
OLA-2	2	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*10	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	S/S	Ser/Gly	C/T	His/His	T/T	Val/Met	A2-A2
OLA-2	3	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2XN/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	S/S	Ser/Ser	C/T	His/His	T/T	Val/Met	A2-A2
OLA-2	4	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*41	*1/*1	*1/*3	*1/*28	T/T	L/L	Ser/Gly	T/T	His/His	C/C	Val/Met	A2-A2
OLA-2	5	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/L	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Met/Met	A2-A2
OLA-2	6	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*2	*1/*3	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/C	Met/Met	A1-A2
OLA-2	7	*1/*1	*1/*1F	T/T	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1XN/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Met/Met	A2-A2
OLA-2	8	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*3	*1/*6	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	T/T	Met/Met	A2-A2
OLA-2	10	*1/*2	*1C/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*41/*41	*1/*1	*3/*3	*28/*28	C/T	L/S	Ser/Ser	C/T	His/His	T/T	Val/Val	A1-A2
OLA-2	11	*1/*2	*1C/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	S/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/C	Val/Met	A1-A1
OLA-2	12	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	L/L	Ser/Gly	C/T	His/His	C/C	Val/Val	A2-A2
OLA-2	13	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*3/*3	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*1/*1	C/C	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Val/Met	A1-A2
OLA-2	15	*1/*2	*1C/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Gly/Gly	C/C	His/His	C/C	Val/Met	A1-A2
OLA-2	16	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*28/*28	C/C	L/L	Ser/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Val	A2-A2
OLA-2	17	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1		*1/*1B	*1/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/Tyr	C/C	Val/Met	A1-A2
OLA-2	18	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1		*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Met/Met	A1-A1
OLA-2	19	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*35	*1/*1B	*3/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/T	Val/Met	A2-A2
OLA-2	20	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*4/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	L/S	Gly/Gly	C/C	His/Tyr	C/T	Val/Met	A2-A2
OLA-2	21	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*4/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	S/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Met/Met	A2-A2
OLA-2	22	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/L	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Val	A2-A2
OLA-2	23	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Ser	C/T	His/His	T/T	Met/Met	A1-A2
OLA-2	25	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*2/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Gly/Gly	C/T	His/Tyr	C/C	Val/Met	A2-A2
OLA-2	26	*1/*1		G/T	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*2	*1/*1	*1/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/Tyr	C/T	Met/Met	A2-A2
OLA-2	27	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*2/*9	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Val/Val	A2-A2

Ensayo	Vol	CYP1A1	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5	UGT1A1	MDR1	SLC6A4	DRD3	GRIN2B	HT2A	HT2A	COMT	DRD2
OLA-2	28	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*1/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Ser	C/T	His/His	T/T	Val/Met	A2-A2
OLA-2	29	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*9	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/C	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Met/Met	
OLA-2	30	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*4/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/L	Ser/Ser	C/T	His/His	C/T	Val/Met	A1-A2

Ensayo	Vol	CYP1A1	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5	UGT1A1	MDR1	SLC6A4	DRD3	GRIN2B	HT2A	HT2A	COMT	DRD2
RIS-1	1	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	S/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/T	Met/Met	A2-A2
RIS-1	2	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Gly/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Val	A1-A2
RIS-1	3	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*9	*1/*1	*1/*3	*1/*1	C/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Val/Val	A2-A2
RIS-1	4	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*28/*28	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/Tyr	C/T	Val/Met	A1-A2
RIS-1	5	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*4/*41	*1/*1	*1/*3	*1/*1	C/C	S/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/T	Met/Met	A2-A2
RIS-1	6	*1/*2	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1XN/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/C	Val/Met	A2-A2
RIS-1	7	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*2	*1/*1	*3/*3	*41/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	S/S	Ser/Gly	T/T	His/Tyr	C/C	Val/Val	A1-A2
RIS-1	8	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2XN/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/C	Val/Met	A2-A2
RIS-1	9	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1XN/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	L/S	Gly/Gly	C/C	His/His	C/T	Met/Met	A2-A2
RIS-1	10	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*6/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/C	L/L	Ser/Ser	C/T	His/Tyr	T/T	Val/Val	A2-A2
RIS-1	11	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*2/*2	*1/*4	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	S/S	Ser/Ser	C/C	His/Tyr	C/C	Val/Val	A1-A2
RIS-1	12	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Ser	C/C	His/Tyr	C/T	Met/Met	A1-A2
RIS-1	13	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/C	S/S	Gly/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Met	A2-A2
RIS-1	14	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	L/L	Gly/Gly	C/C	His/Tyr	T/T	Val/Val	A1-A1
RIS-1	15	*1/*2	*1/*1	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/Tyr	C/C	Val/Val	A1-A1
RIS-1	16	*1/*2	*1/*1	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/Tyr	C/C	Val/Val	A1-A2
RIS-1	17	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*4/*5	*1/*1B	*1/*3	*1/*1	C/T	L/L	Ser/Gly	C/T	His/His	C/T	Val/Met	A2-A2
RIS-1	18	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*3	*1/*1	*4/*35	*1/*1	*1/*3	*1/*28	C/T	L/S	Gly/Gly	C/C	His/His	T/T	Met/Met	A2-A2
RIS-1	19	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*1B	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Val	A1-A2
RIS-1	20	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1XN/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Val/Met	A2-A2

Ensayo	Vol	CYP1A1	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5	UGT1A1	MDR1	SLC6A4	DRD3	GRIN2B	HT2A	HT2A	COMT	DRD2
RIS-1	21	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*2	*1/*4	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	S/S	Ser/Ser	C/T	His/His	T/T	Met/Met	A1-A2
RIS-1	22	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*4/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Ser	C/T	His/Tyr	C/C	Val/Met	A1-A2
RIS-1	23	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*1/*28	C/T	L/L	Gly/Gly	C/C	His/Tyr	C/T	Val/Val	A2-A2
RIS-1	24	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*2XN/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	L/S	Ser/Gly	T/T	His/His	C/T	Val/Met	A2-A2
RIS-1	25	*1/*2	*1C/*1F	T/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2/*3	*1/*1	*1/*3	*1/*28	C/T	L/L	Ser/Gly	C/T	His/His	C/C	Val/Val	A1-A2
RIS-1	26	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Met/Met	A2-A2
RIS-1	27	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*2/*5	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	L/L	Ser/Ser	C/C	His/His	C/C	Val/Val	A2-A2
RIS-1	28	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*2	*1/*4	*1/*1	*1/*1	*1/*1B	*1/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/Tyr	C/T	Met/Met	A1-A1
RIS-1	29	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1B	*1/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/T	Val/Met	A2-A2
RIS-1	30	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*2	*1/*3	*1/*2	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Gly	C/T	His/His	T/T	Val/Met	A2-A2
RIS-1	31	*1/*1	*1/*1	G/T	*1/*1	*1/*3	*1/*3		*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	L/L	Ser/Ser	T/T	His/Tyr	C/C	Val/Met	A2-A2
RIS-1	32	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*4/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Met/Met	A2-A2
RIS-1	33	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*4/*6	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	S/S	Ser/Gly	C/T	His/Tyr	C/T	Val/Val	A1-A2
RIS-1	34	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1XN/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/L	Ser/Gly	C/T	His/His	T/T	Met/Met	A2-A2
RIS-1	35	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*2/*3	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/C	Val/Met	A1-A2
RIS-1	36	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Met	A1-A2
RIS-2	1	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*2	*4/*4	*1/*1	*4/*9	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Met/Met	A2-A2
RIS-2	2	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Val/Met	A2-A2
RIS-2	3	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*2/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/T	Val/Met	
RIS-2	4	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/C	L/S	Ser/Gly	C/C	His/Tyr	C/C	Val/Val	A1-A2

Ensayo	Vol	CYP1A1	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5	UGT1A1	MDR1	SLC6A4	DRD3	GRIN2B	HT2A	HT2A	COMT	DRD2
RIS-2	5	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*2XN	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Met	
RIS-2	6	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*2	*1/*3	*1/*2	*1XN/*4	*1/*1B	*1/*3	*1/*28	C/C	L/L	Ser/Ser	C/C	His/Tyr	C/T	Met/Met	A2-A2
RIS-2	7	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3		*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/C	Val/Met	A2-A2
RIS-2	8	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*2	*1/*1	*1/*10	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Met	A2-A2
RIS-2	9	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*2/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	S/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/C	Met/Met	A2-A2
RIS-2	10	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*41	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Met	A2-A2
RIS-2	11	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Met	A2-A2
RIS-2	12	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*2/*2	*1/*1	*3/*3	*28/*28	C/C	L/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/C	Val/Val	A2-A2
RIS-2	13	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/L	Ser/Ser	T/T	His/His	C/T	Met/Met	A1-A2
RIS-2	14	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/T	Val/Val	A2-A2
RIS-2	15	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*5	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Met/Met	A2-A2
RIS-2	16	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*4/*5	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Met/Met	A2-A2
RIS-2	17	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*1/*3	*1/*1	T/T	L/S	Gly/Gly	C/T	His/His	C/T	Met/Met	A1-A2
RIS-2	18	*1/*1	*1/*1	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	T/T	S/S	Ser/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Met	A1-A2
RIS-2	19	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*2/*10	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	S/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/C	Val/Val	A1-A2
RIS-2	20	*1/*2	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*1B	*3/*6	*1/*1	C/C	L/L	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Val/Val	A2-A2
RIS-2	21	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*3	*1/*1	*2/*35	*1/*1B	*1/*3	*1/*28	C/T	L/L	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Met/Met	A1-A2
RIS-2	22	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*5	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Ser	C/T	His/His	T/T	Met/Met	A2-A2
RIS-2	23	*1/*1	*1F/*1F	T/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*4/*41	*1/*1	*1/*3	*1/*28	C/C	L/S	Ser/Ser	C/C	His/His	C/T	Val/Met	A1-A2
RIS-2	24	*1/*1	*1/*1F	G/G	*2/*4	*3/*4	*1/*2	*1/*4	*1/*1	*1/*3	*1/*1	C/C	L/L	Gly/Gly	C/C	His/His	C/T	Val/Val	A1-A2

Ensayo	Vol	CYP1A1	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5	UGT1A1	MDR1	SLC6A4	DRD3	GRIN2B	HT2A	HT2A	COMT	DRD2
RIS-2	25	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*2/*4	*1/*1B	*1/*3	*1/*1	C/T	S/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/T	Val/Met	A1-A2
RIS-2	26	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*2	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Met	A1-A2
RIS-2	27	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*3	*35/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	S/S	Ser/Gly	C/C	His/Tyr	C/T	Val/Val	A1-A2
RIS-2	28	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/C	L/S	Ser/Ser	C/T	His/Tyr	C/T	Val/Met	A2-A2
RIS-2	29	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Gly	T/T	His/His	C/T	Val/Val	A2-A2
RIS-2	30	*1/*1	*1F/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*2/*9	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Gly	C/C	His/His	T/T	Val/Val	A2-A2
RIS-2	31	*1/*1	*1/*1F	G/G	*1/*1	*1/*3	*1/*2	*2/*6	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/T	Val/Val	A2-A2
RIS-2	32	*1/*1	*1F/*1F	G/G	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*41	*1/*1	*1/*3	*1/*28	C/C	L/L	Ser/Gly	C/C	His/His	C/C	Val/Met	A1-A1
RIS-2	33	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*4/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/C	L/L	Ser/Ser	C/C	His/Tyr	C/T	Val/Met	A1-A2
RIS-2	34	*1/*1	*1/*1F	G/T	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*3/*3	*1/*1	C/T	L/S	Ser/Gly	C/T	His/His	C/C	Val/Met	A1-A2
RIS-2	35	*1/*1	*1/*1F	T/T	*2/*2	*1/*4	*1/*1	*1/*2	*1/*1	*3/*3	*1/*28	T/T	S/S	Ser/Gly	C/T	His/His	T/T	Met/Met	A1-A2
RIS-2	36	*1/*2	*1/*1F	G/T	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*35	*1/*1	*3/*3	*1/*28	C/T	L/S	Ser/Ser	C/T	His/His	C/T	Val/Val	A2-A2

ANEXO II

- PARÁMETROS FÁRMACOCINÉTICOS DEL FÁRMACO TEST Y REFERENCIA DE CADA VOLUNTARIO
- GRÁFICOS DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE CADA FÁRMACO CLASIFICADOS POR ESTUDIO, FORMULACIÓN, SEXO Y GENOTIPO DE ENZIMAS METABOLIZADORAS
- GRÁFICOS DE LOS PARÁMETROS iC_{max} E $iAUC$ DE PROLACTINA EN LOS DISTINTOS FÁRMACOS, SEXOS Y GENOTIPOS ANALIZADOS
- GRÁFICOS DE LOS PARÁMETROS iC_{max} E $iAUC$ DE PROLACTINA OBSERVADOS EN QUETIAPINA POR SEXOS Y GENOTIPOS ANALIZADOS
- GRÁFICOS DE LOS PARÁMETROS iC_{max} E $iAUC$ DE PROLACTINA OBSERVADOS EN OLANZAPINA POR SEXOS Y GENOTIPOS ANALIZADOS
- GRÁFICOS DE LOS PARÁMETROS iC_{max} E $iAUC$ DE PROLACTINA OBSERVADOS EN RISPERIDONA POR SEXOS Y GENOTIPOS ANALIZADOS
- GRÁFICOS DEL QT_c OBSERVADOS EN QUETIAPINA POR SEXOS Y GENOTIPOS ANALIZADOS
- GRÁFICOS DEL QT_c OBSERVADOS EN OLANZAPINA POR SEXOS Y GENOTIPOS ANALIZADOS
- GRÁFICOS DEL QT_c OBSERVADOS EN RISPERIDONA POR SEXOS Y GENOTIPOS ANALIZADOS
- LISTADO DE LAS REACCIONES ADVERSAS REGISTRADAS

				SEROQUEL				QUETIAPINA			
Ensayo	Voluntarios	PESO (kg)	Sexo	CMAX (ng/ml)	AUC0-t (ng*h/ml)	AUC0-∞ (ng*h/ml)	T1/2 (h)	CMAX (ng/ml)	AUC0-t (ng*h/ml)	AUC0-∞ (ng*h/ml)	T1/2 (h)
QUE-1	1	61,7	Mujer	31,59	142,9	147,31	5,26	42,95	118,3	130,18	4,06
QUE-1	2	79,2	Hombre	41,22	243,99	253,69	5,56	95,41	249,17	258,31	5,76
QUE-1	3	56,8	Mujer	51,61	130,8	141,74	3,97	27,45	138,19	147,09	2,69
QUE-1	4	53,3	Mujer	59,22	220,82	224,29	4,54	94,6	305,92	309,27	4,29
QUE-1	5	60,4	Mujer	22,36	100,41	105,37	2,44	36,88	96,97	102,16	2,9
QUE-1	6	66,5	Hombre	60,88	156,03	164,34	2,7	72,88	172,37	179,9	2,65
QUE-1	7	85,6	Hombre	46,22	154,91	160,85	6,06	43,64	115,91	122,99	2,99
QUE-1	8	72,1	Hombre	76,17	254,56	260,01	4,91	84,28	181,39	192,44	2,89
QUE-1	9	87	Hombre	51,68	117,13	127,87	3,46	28	90,01	95,92	3,3
QUE-1	10	61	Mujer	43	192,37	196,5	4,77	73,63	211,48	216,74	5,69
QUE-1	11	57,3	Mujer	55,63	116,86	122,67	2,89	58,34	149,1	156,29	3,08
QUE-1	12	57,5	Mujer	59,01	144,72	154,53	3,04	146,62	446,87	452,25	4,29
QUE-1	13	84,2	Hombre	24,4	98,37	108,88	3,5	28,29	81,51	89,39	3,41
QUE-1	14	60,2	Mujer	75,07	280,86	287,55	5,52	42,91	186,54	190	3,75
QUE-1	15	83,7	Hombre	33,84	188,8	195,04	5,77	38,69	170,48	175,45	5,15
QUE-1	16	87,4	Hombre	70,2	280,17	287,77	5,17	50,75	210,82	218,34	5,38
QUE-1	17	77,8	Mujer	114,74	306,23	312,21	5,05	66,43	289,87	296,37	4,85
QUE-1	18	65,1	Hombre	27,01	80,68	86,19	2,91	66,75	141,84	148,08	2,74
QUE-1	19	63,8	Mujer	22,07	107,38	121,7	4,34	49,93	132,54	140,57	2,8
QUE-1	20	58,5	Mujer	35,34	163,56	170,98	2,26	32,72	167,88	182,82	2,93
QUE-1	21	95	Hombre	116,85	441,97	464,62	6,49	70,47	431,47	459,11	6,41
QUE-1	22	66,3	Hombre	60,46	176,6	180,74	4,86	73,93	194,54	198,7	5,14
QUE-1	23	68,7	Hombre	39,82	122,95	129,64	2,56	56,32	111,63	118,01	2,87
QUE-1	24	58,5	Mujer	24,96	110,44	117	2,63	25,85	113,56	119,63	2,58
QUE-1	25	50,4	Mujer	60,68	283,73	292,76	5,54	89,54	271,05	277,36	5,61
QUE-1	26	65,3	Hombre	92,46	364,77	370,54	4,6	71,12	258,83	262,19	4,31
QUE-1	27	68,5	Hombre	37,32	272,75	281,84	5,08	103,72	316,76	322,15	4,67
QUE-1	28	72	Hombre	52,4	231,27	235,98	4,67	48,49	137,82	147,01	2,96
QUE-1	29	59	Mujer	97,38	227,99	231,33	4,64	38,72	204,64	209,73	5,12
QUE-1	30	71,6	Hombre	86,24	199,22	203,51	5,51	91,08	208,77	212,86	5,44

				SEROQUEL				QUETIAPINA			
Ensayo	Voluntarios	PESO (kg)	Sexo	CMAX (ng/ml)	AUC0-t (ng*h/ml)	AUC0-∞ (ng*h/ml)	T1/2 (h)	CMAX (ng/ml)	AUC0-t (ng*h/ml)	AUC0-∞ (ng*h/ml)	T1/2 (h)
QUE-1	31	83,7	Hombre	113,07	356,29	368,03	5,85	131,46	426,33	436,72	5
QUE-1	32	51	Mujer	210,02	698,02	708,72	4,47	56,18	249,29	255,07	5,35
QUE-1	33	60	Mujer	82,82	264,77	270,86	4,97	59,36	262,18	268,05	3,95
QUE-1	34	56	Mujer	37,77	185,45	190,46	5,21	41,94	227,48	235,21	5,41
QUE-1	35	51,7	Mujer	68,76	167,82	171,91	5,68	68,06	216,34	227,23	2,56
QUE-1	36	87,5	Hombre	129,64	380,6	393,07	5,57	42,95	118,3	130,18	4,06
QUE-2	1	65,8	Mujer	43,23	266,24	274,72	7,33	25,48	121,92	132,75	3,14
QUE-2	2	85,7	Hombre	45,03	93,01	98	2,79	26,78	128,31	139,65	3,13
QUE-2	4	78,4	Hombre	53,64	123,9	133,5	3,43	49,13	141,45	150,86	2,82
QUE-2	5	63,9	Mujer	58,35	140,3	150,07	2,82	46,64	183,28	197,33	3,14
QUE-2	6	76,7	Hombre	27,7	104,13	109,86	2,68	36,06	112,18	119,78	2,93
QUE-2	7	58,1	Mujer	48,66	191,37	210,81	3,66	61,95	251,63	254,38	3,82
QUE-2	8	77,9	Hombre	86,84	180,55	192	3,23	66,07	155,99	173,94	4,31
QUE-2	9	81,2	Hombre	45,22	288,52	297,81	4,91	61,11	130,57	143,26	3,46
QUE-2	10	81,2	Hombre	58,77	249,33	253,59	4,16	75,44	192,1	205,75	3,31
QUE-2	12	60,7	Hombre	38,36	106,48	115,45	3,59	28,55	104,3	110,82	2,92
QUE-2	13	64,7	Hombre	32,36	97,73	105,15	3,16	53,24	172,46	178,48	6,14
QUE-2	14	77,8	Hombre	60,77	156,36	165,93	2,8	69,21	140,88	150,7	3,18
QUE-2	15	57,2	Mujer	36,01	96,06	101,66	2,96	62,56	150,19	159,28	2,84
QUE-2	16	70,7	Hombre	80,73	240,11	243,82	4,36	93,8	293,82	298,1	4,3
QUE-2	17	54,3	Mujer	102,23	217,82	224,25	2,27	81,5	224,65	236,23	2,65
QUE-2	18	87,5	Hombre	63,25	219,6	223,85	4,27	56,88	203,46	208,27	4,9
QUE-2	19	81,8	Hombre	97,14	211,1	225,99	3,29	107,68	215,36	232,41	3,46
QUE-2	20	74,3	Hombre	23,76	131,61	144,56	2,75	32,84	93,58	98,57	2,73
QUE-2	21	70,2	Hombre	38,05	98,04	106,67	3,52	69,48	203,17	206,92	4,56
QUE-2	22	73,7	Hombre	57,87	251,5	256,74	4,48	42,64	267,89	272,9	3,85
QUE-2	24	67	Hombre	99,27	341,06	347,85	4,49	124,24	347,07	352,01	3,99
QUE-2	25	70,4	Hombre	56,73	194,09	199,16	5,02	47,27	299,71	304,11	3,81
QUE-2	26	71,9	Mujer	26,65	187,46	190,99	4,15	79,2	312,87	317,98	4,22
QUE-2	27	90	Hombre	36,79	97,75	112,7	4,45	36,31	223,41	228,31	4,25

				SEROQUEL				QUETIAPINA			
Ensayo	Voluntarios	PESO (kg)	Sexo	CMAX (ng/ml)	AUC0-t (ng*h/ml)	AUC0-∞ (ng*h/ml)	T1/2 (h)	CMAX (ng/ml)	AUC0-t (ng*h/ml)	AUC0-∞ (ng*h/ml)	T1/2 (h)
QUE-2	28	67,8	Mujer	30,51	104,94	116	3,89	121,18	273,06	290,86	2,91
QUE-2	29	66,8	Hombre	46,54	108,48	114,61	2,73	53,13	129,15	137,7	3,24
QUE-2	30	72,1	Hombre	55,18	138,3	150,09	3,48	45,67	123,23	135,33	3,52
QUE-2	31	68	Hombre	17,6	67,54	72,37	2,94	24,55	80,69	85,76	2,58
QUE-2	32	53,7	Hombre	99,98	353,87	361,93	4,82	105,19	343,49	352,89	5,34
QUE-2	33	73,7	Hombre	31,16	153,11	162,01	2,61	34,65	147,52	159,3	2,9
QUE-2	34	70,8	Hombre	48,95	118,44	123,3	2,55	65,58	140,77	146,24	2,42
QUE-2	35	64	Hombre	49,74	178,97	182,71	4,9	60,22	147,49	151,21	5,16
QUE-2	36	72,9	Hombre	49,07	149,04	157,57	2,64	80,19	177,81	186,41	2,43
QUE-2	37	69,9	Mujer	69,54	225,13	229,17	4,38	94,24	359,49	371,07	5,11
QUE-2	38	54,4	Mujer	53,56	188,65	204,92	3,34	53,93	169,07	182,82	3,37
QUE-2	39	75,3	Hombre	33,8	102,19	116,54	4,23	44,61	97,95	107,53	3,57
QUE-2	40	59,8	Mujer	31,24	88,35	93,45	2,85	32,24	94,63	100,31	3,05
QUE-2	41	68,6	Hombre	49,99	153,43	164,36	3,06	76,3	294,6	300,95	4,58
QUE-2	42	60,5	Mujer	57,68	138,28	147,99	3,33	46,4	140,07	146,29	2,52
QUE-2	43	75,5	Hombre	56,39	150,95	164,29	3,33	38,54	118,8	130,11	3,27
QUE-2	44	70	Mujer	20,82	69,28	76,01	3,36	19,79	73,26	82,58	3,23
QUE-2	46	55,5	Mujer	82,65	238,2	241,04	3,72	101,51	248,81	254,41	4,32
QUE-2	47	68,1	Hombre	100,96	236,09	241,99	4,93	65,49	215,34	221,26	5,06
QUE-2	48	53,7	Mujer	21,74	88,13	93,96	2,66	45,28	155,94	166,95	2,9

OLA-1															
Olanzapina							Zyprexa							Peso (kg)	Sexo
VOL	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	AUC0-t (ng*h/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t1/2 (h)	Cl (l/h)	VOL	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	AUC0-t (ng*h/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t1/2 (h)	Cl (l/h)		
1	383,79	349,58	7,18	4	33,4	13,03	1	336,62	307	8,45	5	33,11	14,85	92,5	Hombre
2	374,16	321,62	7,59	6	50,58	13,36	2	418,39	372,86	11,63	6	36,7	11,95	65,5	Hombre
3	205,36	171,87	5,32	4	34,65	24,35	3	312,79	256,32	9,8	4	51,5	15,99	61,5	Mujer
4	396,21	369,65	14,32	2	23,91	12,62	4	312,04	290,08	12,09	5	26,25	16,02	52,5	Mujer
5	261,69	244,78	8,5	5	24,43	19,11	5	268,32	240,69	8,08	4	27,76	18,63	57,5	Mujer
6	333,35	287,6	8,9	3	33,38	15	6	292,08	276,24	7,96	5	26,14	17,12	57,5	Mujer
7	225,51	206,55	6,93	4	26,29	22,17	7	202,7	180,88	5,12	6	30,24	24,67	77	Hombre
8	314,05	296,67	9,16	4	25,64	15,92	8	285,86	261,2	11,36	4	26,71	17,49	70	Hombre
9	320,08	291,99	11,14	3	31,41	15,62	9	312,14	296,2	10,32	2	26,96	16,02	71,5	Hombre
10	404,96	353,31	8,17	3	39,78	12,35	10	338,09	293,93	6,47	4	38,26	14,79	61	Mujer
11	343,36	311,23	8,98	4	41,24	14,56	11	411,1	362,22	8,74	4	36,05	12,16	57,2	Mujer
12	408,87	368,71	11,82	2	37,62	12,23	12	483,6	420,55	11,53	4	37,04	10,34	73,3	Hombre
13	232	206,69	8,32	3	22,5	21,55	13	245,65	222,33	7,61	4	28,87	20,35	82,5	Hombre
14	241,17	226,04	9,02	4	23,83	20,73	14	222,99	207,5	8,52	6	24,97	22,42	55	Mujer
15	187,69	167,56	4,91	3	27,36	26,64	15	152,43	137,81	6,26	2	22,53	32,8	65,5	Hombre
16	532,14	484,5	12,43	4	33,02	9,4	16	443,51	412,76	12,05	4	30,02	11,27	53,5	Mujer
17	163,25	141,31	4,63	6	33,07	30,63	17	185,61	152,47	5,09	4	41,76	26,94	64	Mujer
18							18	307,53	290,41	10,43	3	23,27	16,26	52	Mujer
19	240,26	220,77	7,38	2	23,71	20,81	19	189,73	175,56	8,82	2	20,46	26,35	63	Hombre
20	207,6	187,46	9,36	3	22,16	24,08	20							78	Hombre
21	190,86	173,43	4,76	3	28,1	26,2	21	238,32	219,25	7,56	4	30,05	20,98	77	Hombre
22	276,03	252,6	8,32	4	33,85	18,11	22	302,99	281,42	8,98	3	30,52	16,5	72,4	Hombre
23	446,7	428,94	17,95	2	26,2	11,19	23	396,21	370,71	15,28	2	30,48	12,62	61	Hombre
24	180,44	146,35	8,34	2	32,38	27,71	24	203,58	173,25	7,31	3	26,96	24,56	75	Hombre
25	346,22	321,01	10,17	4	33,6	14,44	25	325,03	304,19	9,55	3	30,74	15,38	60	Mujer
26	597,02	552,64	15,15	5	35,77	8,37	26	525,26	483,71	14,84	6	31,65	9,52	49	Mujer
27	410,09	378,17	11,75	4	31,16	12,19	27	450,65	410,45	10,87	6	34,4	11,1	53,5	Mujer
28	282,85	260,89	11,01	4	24,55	17,68	28	411,83	378,48	9,46	3	36,69	12,14	62,5	Mujer

Olanzapina							Zyprexa							Peso (kg)	Sexo
VOL	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	AUC0-t (ng*h/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t1/2 (h)	CI (l/h)	VOL	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	AUC0-t (ng*h/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t1/2 (h)	CI (l/h)		
29	182,46	162,23	5,37	6	27,5	27,4	29	147,09	127,27	4,93	6	24,1	33,99	70	Hombre
30	178,75	156,24	5,27	4	33,21	27,97	30	154,7	129,38	5,1	4	27,86	32,32	75	Hombre
31	226,72	196,22	7,32	4	26,1	22,05	31	221,83	203,67	6,98	6	29,27	22,54	52,1	Mujer
32	285,69	267,14	9,17	4	24,73	17,5	32	250,72	219,46	7,31	4	24,91	19,94	66,8	Hombre
33	446,54	392,37	11,93	2	38,32	11,2	33	433,81	365,5	12,74	2	38,81	11,53	59,5	Mujer
34	276,67	249,75	9,64	3	33,32	18,07	34	281,91	259,79	8,1	4	35,66	17,74	75	Hombre
35	305,58	275,84	8,44	6	27,13	16,36	35							50	Mujer
36	523,06	416,14	12,79	2	51,11	9,56	36	365,94	305,69	7,91	5	41,76	13,66	59,5	Mujer

OLA-2															
Olanzapina							zyprexa							Peso (kg)	Sexo
VOL	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	AUC0-t (ng*h/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t1/2 (h)	Cl (l/h)	VOL	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	AUC0-t (ng*h/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t1/2 (h)	Cl (l/h)		
1	481,60069	370,63245	9,25626	12	46,79	10,38	1	458,17714	399,78067	12,79481	3	44,57	10,91	50,4	Mujer
2	642,16998	556,75217	19,05002	3	39,17	7,79	2	468,56601	408,45345	14,6077	2	45,67	10,67	59	Mujer
3	336,81722	315,32786	10,97777	2	30,06	14,84	3	361,17486	330,33057	8,89927	2	32,14	13,84	64,3	Hombre
4	469,00749	423,77258	11,05337	4	35,68	10,66	4	452,53548	404,27505	9,87027	3	38,91	11,05	72,4	Hombre
5	370,57497	324,98511	10,51139	3	40,19	13,49	5	384,95671	347,67625	9,77418	3	35,12	12,99	74	Hombre
6	307,2532	209,00623	13,30337	2	67,87	16,27	6	299,11926	282,62018	9,49081	4	28,04	16,72	85	Hombre
7	283,09868	268,99673	8,40131	2	26,85	17,66	7	240,88366	226,73551	6,68213	3	28,04	20,76	61,5	Mujer
8	292,49846	278,1036	7,48323	3	25,04	17,09	8	262,52068	249,56131	8,54004	3	24,88	19,05	70,5	Hombre
9	354,85671	320,938	10,5562	4	34,88	14,09	9	315,50913	275,60306	6,13941	6	37,82	15,85	62	Mujer
10	634,71476	574,49045	13,27821	1	36,5	7,88	10	603,46916	512,12118	10,96797	2	41,58	8,29	55,5	Mujer
11	371,58952	317,37453	9,01374	5	44,43	13,46	11	335,14146	288,96493	8,25236	5	40,99	14,92	88,5	Hombre
12	378,02075	350,67415	9,03697	5	30,99	13,23	12	339,09225	314,34124	8,74788	3	28,87	14,75	70	Hombre
13	306,0415	284,19214	9,18565	4	29,79	16,34	13	410,7794	381,85947	9,43379	5	29,66	12,17	90	Hombre
14							14	147,25923	80,23307	10,52818	3	9,03	33,95	61	Mujer
15	247,28502	227,29362	7,58605	6	31,93	20,22	15	273,7215	260,23772	9,79252	4	28,2	18,27	74,5	Mujer
16	276,2586	250,35162	8,17888	4	44,79	18,1	16	254,63299	240,81389	5,24398	8	28,24	19,64	58	Mujer
17	434,58491	389,64718	10,24542	3	38,52	11,51	17	361,47495	325,84237	9,53168	6	34,32	13,83	54,5	Mujer
18	425,71381	402,98181	11,24593	4	25,79	11,74	18	375,9961	326,34116	9,94855	5	45,23	13,3	78,5	Hombre
19	286,64624	264,50517	8,31799	4	32,01	17,44	19	337,2085	306,87983	8,85564	3	33,22	14,83	82,9	Hombre
20	283,73344	265,21094	9,59265	4	25,04	17,62	20	295,7725	277,49754	9,47656	4	31,7	16,9	70	Hombre
21	266,32571	243,50999	8,90821	2	36,28	18,77	21	228,55957	208,31604	8,03112	4	35,97	21,88	87,5	Hombre
22	310,59201	289,06422	8,35747	4	34,5	16,1	22	299,35535	283,63338	9,80738	2	27,62	16,7	56,6	Mujer
23	143,1004	140,47885	7,95956	4	21,78	34,94	23	143,24281	139,31146	6,7829	2	25,98	34,91	73,9	Hombre
24	303,37891	286,72979	11,48316	3	24,14	16,48	24	258,4329	250,51756	11,21753	2	23,66	19,35	52,5	Mujer

Olanzapina							zyprexa							Peso (kg)	Sexo
VOL	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	AUC0-t (ng*h/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t1/2 (h)	Cl (l/h)	VOL	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	AUC0-t (ng*h/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t1/2 (h)	Cl (l/h)		
25	373,05135	344,64785	12,484	1	32,93	13,4	25	354,54242	321,05697	13,27464	1	37,78	14,1	66	Mujer
26	410,5034	362,72437	14,80301	2	39,44	12,18	26	417,94485	366,35448	9,94935	6	37,36	11,96	74	Mujer
27	321,74929	296,29055	7,05895	8	32,48	15,54	27	589,4775	517,7352	9,01045	10	36,53	8,48	56,2	Mujer
28	354,97101	328,75151	16,69842	2	29,29	14,09	28	519,68591	455,16365	16,16927	4	37,58	9,62	63,6	Mujer
29	266,43037	247,75943	6,58248	5	28,73	18,77	29	278,13758	260,21816	8,48015	3	27,85	17,98	78,5	Hombre
30	380,5123	332,34973	8,69869	3	43,6	13,14	30	263,81877	241,59195	9,2593	6	31,15	18,95	64	Hombre

RIS-1															
Risperidona							Risperidal							Peso inicial	Sexo
VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	Cmax	Tmax	t _{1/2}	CI	VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	Cmax	Tmax	t _{1/2}	CI		
	(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		
1	13,25	12,47	4,08	1	2,73	75,45	1	18,54	17,38	4,85	1	2,96	53,93	74,5	Hombre
2	30,9	30,09	9,76	1	2,15	32,36	2	24,17	23,76	8,15	1	1,96	41,37	42,8	Mujer
3	17,21	16,76	5,81	0,5	2,25	58,1	3	28,34	25,57	5,77	1	3,38	35,28	75	Hombre
4	12,67	12,3	3,7	1	2,19	78,92	4	10,28	9,79	2,26	1,5	2,53	97,26	60,5	Mujer
5	124,89	122,92	13,33	1	8,32	8,01	5	148,8	146,15	12,68	2	10,29	6,72	50	Mujer
6	14,3	13,78	3,5	5	1,81	69,95	6	25,43	25,04	7,46	1	1,9	39,33	58,4	Hombre
7	115,63	114,2	15,64	0,5	7,09	8,65	7	120,83	118,99	16,11	0,5	8,75	8,28	56	Mujer
8	35,92	34,89	5,95	1	4,58	27,84	8	32,35	31,33	5,82	1	5,09	30,91	88,5	Hombre
9	8,02	7,64	2,38	1	2,25	124,7	9	10,75	10,18	4,55	0,5	2,39	92,98	73,5	Hombre
10	46,09	43,41	10,82	1	2,73	21,7	10	52,37	51,46	10,57	1	4,27	19,1	63,2	Mujer
11	15,32	14,42	3,39	1,5	2,77	65,26	11	19,04	17,95	5,19	1	3,12	52,51	80,5	Hombre
12	21,98	21,04	6,32	0,5	2,69	45,49	12	25,89	22,93	5,1	1	3,74	38,62	79	Hombre

Risperidona							Risperidal							Peso inicial	Sexo
VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	Cmax	Tmax	t _{1/2}	CI	VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	Cmax	Tmax	t _{1/2}	CI		
	(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		
13	19,25	18,45	4,48	1,5	2,79	51,94	13	22,94	22,17	6,63	1	2,53	43,59	50	Mujer
14	11,14	10,88	4,08	1	1,78	89,74	14	15,81	15,26	6,78	0,5	1,53	63,27	69	Hombre
15	10,52	10,16	4,62	1	1,45	95,06	15	13,59	13,26	5,24	1	2,06	73,58	58	Mujer
16	25,46	24,91	7,93	1	2,01	39,28	16	32,95	32,2	11,89	1	2,11	30,35	46	Mujer
17	123,81	121,44	7,27	1,5	14,41	8,08	17	111,15	108,09	5,67	4	12,86	9	75	Hombre
18	316,94	312,43	13,98	1,5	14,88	3,16	18	244,07	241,33	13,54	4	12,93	4,1	71,5	Mujer
19	20,14	19,45	6,47	1	2,44	49,66	19	26,94	25,63	7,48	1	2,7	37,12	64,8	Mujer
20	8,16	7,61	3,05	1	2,01	122,61	20	14,11	13,62	7,05	1	1,64	70,86	81,1	Hombre
21	10,31	9,81	3,9	1	1,74	96,99	21	4,54	4,17	2,37	0,5	1,73	220,11	50,5	Mujer
22	78,62	75,67	11,21	2	5,06	12,72	22	61,19	60,21	11,02	0,5	4,08	16,34	68,5	Hombre
23	8,76	8,42	3,57	1	2,17	114,16	23	5,61	5,23	1,22	1,5	2,26	178,35	65,5	Hombre
24	8,65	8,34	5,3	0,5	1,21	115,66	24	12,06	11,69	8,97	0,5	1,19	82,93	55,5	Mujer
25	58,38	57,1	9,27	1	4,69	17,13	25	46,49	45,71	8,62	1	4,04	21,51	59,9	Hombre

Risperidona							Risperidal							Peso inicial	Sexo
VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	Cmax	Tmax	t _{1/2}	CI	VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	Cmax	Tmax	t _{1/2}	CI		
	(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		
26	10,5	10,22	3,47	1,5	1,89	95,2	26	6	5,73	2,59	0,5	1,8	166,67	52	Mujer
27	18,71	18,11	5,53	1	2,38	53,45	27	54,31	52,01	12,77	1	2,51	18,41	58	Mujer
28	4,26	3,91	1,08	1,5	1,95	234,62	28	11,22	10,73	3,89	1	1,76	89,15	69,6	Hombre
29	6,88	6,46	2,86	1	1,87	145,26	29	8,91	8,52	2,71	1,5	2,07	112,24	79	Hombre
30	4,67	4,14	1,56	0,5	2,56	214,03	30	7,1	6,48	2,29	1	2,76	140,77	63	Hombre
31	110,58	107,74	7,69	2	12,41	9,04	31	132,56	128,3	8,45	4	26,34	7,54	66,2	Mujer
32	211,25	207,59	11,33	3	19,21	4,73	32	216,24	212,78	13,32	1	14,36	4,62	68,5	Hombre
33	185,78	183,6	10,89	1,5	13,12	5,38	33	160,33	158,02	11,35	1,5	10,81	6,24	51	Mujer
34	4,85	4,54	2,56	0,5	1,55	205,98	34	3,59	3,29	1,55	1	1,68	278,37	92	Hombre
35	5,84	5,24	1,74	1	3,26	171,3	35	5,77	5,44	2,15	0,5	1,98	173,46	65	Mujer
36	20,14	18,94	4,07	1	2,67	49,66	36	10,58	10,19	2,08	1,5	2,24	94,53	66,5	Mujer

9-OH-Risperidona							9-OH-Risperdal							Peso inicial	Sexo
VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	Cmax	Tmax	t _{1/2}	CI	VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	Cmax	Tmax	t _{1/2}	CI		
	(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		
1	87,48	83,19	4,08	2	17,72	11,43	1	82,6	78,58	3,37	2	17,42	12,11	74,5	Hombre
2	213,62	204,52	8,35	1,5	25,35	4,68	2	200,86	193,5	8,54	3	19,39	4,98	42,8	Mujer
3	138,81	129,42	5,6	1	26,36	7,2	3	162,25	144,47	3,92	10	31,05	6,16	75	Hombre
4	108,67	105,69	5,39	1,5	16,3	9,2	4	134,55	129,52	4,83	3	18,54	7,43	60,5	Mujer
5	90,23	83,19	2,22	12	18,21	11,08	5	112,82	105	2,65	10	24,09	8,86	50	Mujer
6	141,59	137,85	6,53	6	16,11	7,06	6	219,35	211,83	9,11	6	22,11	4,56	58,4	Hombre
7	152,29	144,86	4,33	10	22,9	6,57	7	154,17	145,93	3,7	10	21,48	6,49	56	Mujer
8	100,74	95,31	3,17	10	24,43	9,93	8	103,49	97,65	3,26	6	20,78	9,66	88,5	Hombre
9	113,09	109,63	5,24	1,5	21,77	8,84	9	120,81	112	4,78	1	20,63	8,28	73,5	Hombre
10	189,31	184,51	6,71	6	19,11	5,28	10	169,35	164,27	5,82	5	19,9	5,9	63,2	Mujer
11	83,13	79,09	3,31	6	15,24	12,03	11	89,89	86,38	3,59	6	14,59	11,12	80,5	Hombre
12	121,66	118,43	4,23	1	19,85	8,22	12	111,77	106,71	3,72	10	16	8,95	79	Hombre
13	124,45	120,23	5,79	5	13,35	8,04	13	151,53	146,8	6,06	4	17,43	6,6	50	Mujer

9-OH-Risperidona							9-OH-Risperdal							Peso inicial	Sexo
VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	Cmax	Tmax	t _{1/2}	CI	VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	Cmax	Tmax	t _{1/2}	CI		
	(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		
14	161,71	159,07	7,98	1	15,17	6,18	14	177,33	173,59	8,41	2	19,95	5,64	69	Hombre
15	165,86	161,01	9,33	1,5	23,67	6,03	15	158,2	155,35	7,74	3	14,84	6,32	58	Mujer
16	264,91	258,27	10,63	4	16,8	3,77	16	272,84	261,45	10,61	2	18,79	3,67	46	Mujer
17	33,28	26,98	0,63	12	29,51	30,05	17	25,19	20,45	0,52	10	27,83	39,7	75	Hombre
18	134,07	124,16	2,59	24	22,14	7,46	18	115,36	110,51	2,54	12	19,57	8,67	71,5	Mujer
19	111,08	106,2	3,81	1,5	19,68	9	19	112,59	106,9	3,84	4	19,53	8,88	64,8	Mujer
20	113,13	109,88	4,79	1,5	17,31	8,84	20	143,58	139,65	6,55	4	20,48	6,96	81,1	Hombre
21	133,95	129,17	6,99	2	15,62	7,47	21	133,76	127,53	7,78	1	15,82	7,48	50,5	Mujer
22	150,04	143,29	4,71	10	27,84	6,66	22	135,16	129,61	4,61	6	18,83	7,4	68,5	Hombre
23	93,05	87,36	5,67	1	20,01	10,75	23	88,18	83,75	4,2	3	14,9	11,34	65,5	Hombre
24	208,49	201,7	11,51	2	16,34	4,8	24	248,1	239,25	13,42	0,5	23,33	4,03	55,5	Mujer
25	145,31	141,32	5,67	6	16,98	6,88	25	117,7	114,51	4,29	6	21,22	8,5	59,9	Hombre
26	142	138,86	10,08	1,5	11,64	7,04	26	126,76	122,26	9,79	1	14,59	7,89	52	Mujer

9-OH-Risperidona							9-OH-Risperdal							Peso inicial	Sexo
VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	C _{max}	T _{max}	t _{1/2}	CI	VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	C _{max}	T _{max}	t _{1/2}	CI		
	(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		
27	124,04	121,59	5,94	5	13,38	8,06	27	162,5	159,98	8,79	5	16,33	6,15	58	Mujer
28	113,74	110,61	5,43	3	20,82	8,79	28	170,09	165,23	9,21	3	14,52	5,88	69,6	Hombre
29	82,84	80,83	4,25	2	12,56	12,07	29	88,26	83,91	3,98	2	15,05	11,33	79	Hombre
30	64,31	60,16	2,96	1	12,07	15,55	30	96,98	94,19	3,02	1	14,83	10,31	63	Hombre
31	36,31	31,35	0,68	12	34,09	27,54	31	36,11	31,93	0,79	10	21,44	27,69	66,2	Mujer
32	47,65	41	0,74	12	30,53	20,99	32	53,4	47,23	0,84	12	27,78	18,73	68,5	Hombre
33	66,13	59,82	1,38	12	25,58	15,12	33	66,25	61,86	1,33	10	22,25	15,09	51	Mujer
34	95,33	92,97	6,38	1	14,33	10,49	34	77,44	74,17	6,39	1	11,08	12,91	92	Hombre
35	54,89	52,57	2,71	3	14,09	18,22	35	94,37	91,29	4,52	3	13,77	10,6	65	Mujer
36	118,35	114,87	4,34	5	17,34	8,45	36	107,88	105,29	4,73	6	16,02	9,27	66,5	Mujer

RIS-2															
Risperidona							Risperidal							Peso inicial	Sexo
VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	Cmax	Tmax	t _{1/2}	CI	VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	Cmax	Tmax	t _{1/2}	CI		
	(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		
1	68,97	66,71	8,88	1,00	4,71	98,54	1	63,70	61,17	9,59	1,00	5,26	119,12	59,60	Mujer
2	7,69	7,24	3,12	1,00	1,88	353,13	2	9,83	9,41	5,45	0,50	1,78	260,98	58,40	Mujer
3	16,40	15,41	4,31	1,00	2,91	256,19	3	14,33	13,42	2,61	3,00	2,75	276,42	84,50	Hombre
4	11,97	11,05	4,39	1,00	2,12	255,10	4	15,66	15,09	5,68	1,00	2,57	236,87	71,70	Mujer
5	13,25	12,49	3,17	1,00	2,75	299,40	5	5,46	5,15	1,76	1,00	1,86	491,97	72,50	Hombre
6	32,39	31,61	7,31	1,00	4,66	207,36	6	33,26	30,40	8,60	0,50	3,46	150,20	84,50	Hombre
7	42,88	41,32	13,99	0,50	2,50	84,11	7	30,68	28,92	6,02	2,00	2,69	126,71	63,00	Mujer
8	130,01	126,74	8,86	1,50	14,28	158,48	8	131,45	129,43	8,81	1,00	11,14	122,26	57,60	Mujer
9	15,27	14,72	5,46	1,00	2,46	232,59	9	23,60	21,97	4,84	1,50	2,88	175,85	62,50	Mujer
10							10							70,40	Hombre
11	91,49	86,96	11,80	1,00	5,51	86,90	11	27,97	23,82	5,34	0,50	4,21	217,19	64,50	Hombre
12	33,19	30,59	7,35	2,00	2,95	128,15	12	37,02	34,48	7,83	1,00	3,00	117,08	53,50	Mujer
13	5,11	4,78	1,62	1,00	1,86	526,09	13	5,05	4,48	2,72	1,50	2,09	598,20	70,50	Hombre
14	13,70	13,27	5,46	0,50	2,40	252,69	14	13,74	12,65	5,16	1,00	2,15	225,82	57,50	Mujer
15	16,52	15,34	3,34	2,00	2,88	251,25	15	20,06	18,93	5,86	1,00	2,86	205,29	72,70	Hombre
16	198,38	193,96	8,95	1,00	16,23	118,01	16	177,87	171,67	8,91	1,00	18,57	150,65	86,40	Hombre
17	22,09	19,12	3,73	3,00	3,47	226,94	17	18,23	14,46	2,16	3,00	4,30	340,53	106,40	Hombre
18	17,57	16,46	4,14	1,50	2,95	242,63	18	18,80	17,86	7,00	0,50	2,83	217,56	71,50	Hombre
19	17,25	16,23	4,62	1,00	2,89	241,40	19	25,36	23,32	6,21	1,00	3,24	184,29	85,50	Hombre

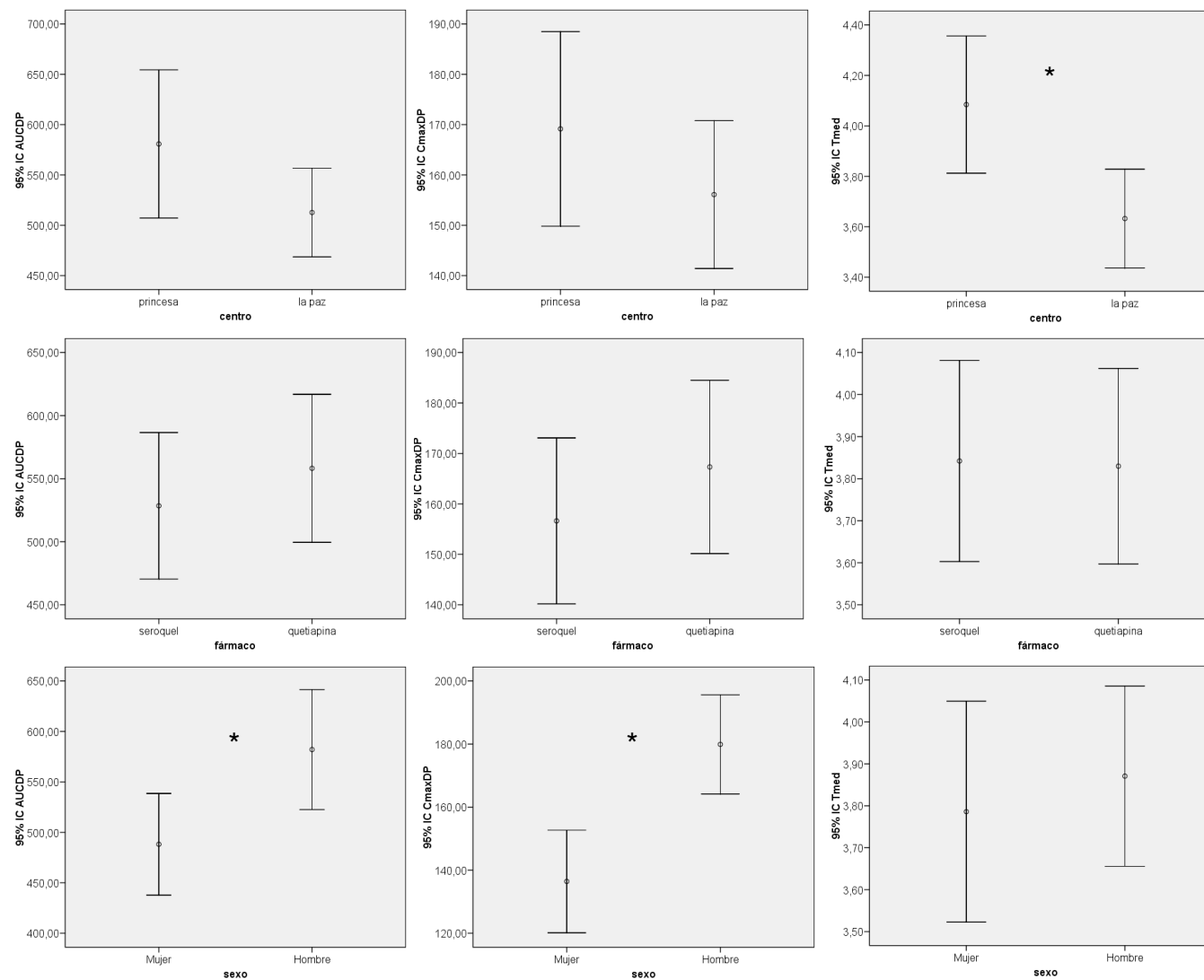
Risperidona							Risperidal							Peso inicial	Sexo
VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	C _{max}	T _{max}	t _{1/2}	CI	VOL	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}	C _{max}	T _{max}	t _{1/2}	CI		
	(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(ng/ml)	(h)	(h)	(l/h)		
20	24,68	23,93	6,28	1,50	2,28	133,37	20	12,26	11,82	3,59	0,50	2,71	318,67	76,00	Hombre
21	21,36	20,77	6,36	1,00	2,23	150,46	21	14,43	13,42	3,93	1,00	1,95	195,14	66,60	Hombre
22	26,32	25,26	6,67	0,50	2,56	140,26	22	25,25	23,93	4,73	1,00	2,62	149,64	73,00	Mujer
23	104,97	102,11	9,74	1,00	9,19	126,27	23	149,70	145,15	10,85	1,00	28,38	273,46	67,40	Mujer
24	25,46	24,68	6,27	1,00	2,28	128,93	24	16,89	16,42	5,78	1,00	2,23	190,14	84,30	Hombre
25							25							51,00	Mujer
26	16,93	16,35	4,39	1,50	2,22	189,21	26	8,85	7,93	2,58	1,00	2,22	361,13	56,50	Mujer
27	21,34	20,05	4,06	1,00	2,83	191,61	27	18,53	17,54	6,47	0,25	2,74	212,97	66,20	Hombre
28	11,91	11,04	3,60	1,00	2,02	245,07	28	7,53	7,27	2,85	1,00	1,63	312,59	53,50	Mujer
29	11,56	10,79	4,57	1,00	2,05	256,04	29	13,72	12,81	5,87	1,00	2,01	211,45	57,00	Hombre
30	29,37	27,99	8,11	1,00	2,66	130,70	30	23,89	22,90	5,54	1,00	2,40	145,08	66,90	Mujer
31	73,63	71,53	10,16	1,50	4,72	92,54	31	92,99	91,72	10,46	1,00	7,98	123,85	64,50	Mujer
32	15,51	15,10	4,31	1,50	2,16	200,50	32	19,45	19,05	5,91	1,00	1,99	147,67	60,80	Mujer
33	112,13	110,33	7,64	1,00	11,02	141,82	33	149,55	146,76	11,25	1,00	11,63	112,19	63,00	Hombre
34	32,75	30,18	6,50	2,00	3,35	147,60	34	18,92	18,12	5,75	1,00	2,65	202,20	67,00	Hombre
35	14,29	13,61	3,94	1,00	2,87	290,28	35	13,99	13,48	3,84	1,50	2,37	244,52	61,20	Mujer
36	10,91	10,28	2,70	1,00	3,00	396,74	36	12,47	11,59	2,63	1,00	2,93	339,09	70,60	Mujer

9-OH-Risperidona							9-OH-Risperdal							Peso inicial	Sexo
VOL	AUC _{0-y} (ng*h/ml)	AUC _{0-t} (ng*h/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	CI (l/h)	VOL	AUC _{0-y} (ng*h/ml)	AUC _{0-t} (ng*h/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	CI (l/h)		
1	135,10931	130,7311	4,2855	6	18,97	202,61	1	123,28842	119,1957	3,705	6	21,12	247,09	59,6	Mujer
2	123,92733	120,38551	9,11188	1,5	15,95	185,69	2	122,73683	119,97407	8,83255	1	14,68	172,61	58,4	Mujer
3	130,45205	125,24045	4,77148	1	21,36	236,18	3	130,24666	124,12866	4,38269	4	20,22	223,92	84,5	Hombre
4	150,28888	147,06155	6,9849	1,5	16,61	159,46	4	156,24665	149,84498	6,96735	1	23,62	218,05	71,7	Mujer
5	103,69418	99,07654	3,87591	2	19,34	269,07	5	86,57402	83,99568	4,98338	1,5	15,96	265,93	72,5	Hombre
6	192,20762	174,98217	5,3315	6	28,22	211,83	6	188,26704	173,70826	5,44276	6	27,75	212,63	84,5	Hombre
7	205,35555	200,73236	8,11429	4	20,18	141,81	7	155,54449	151,6093	5,63227	6	20,71	192,11	63	Mujer
8	82,30735	74,28481	1,57775	12	27,76	486,6	8	75,08392	68,72622	1,57268	12	25,66	492,95	57,6	Mujer
9	168,54136	161,17519	5,85666	1	22,07	188,93	9	165,97722	158,435	5,04936	4	20,56	178,75	62,5	Mujer
10							10							70,4	Hombre
11	132,05891	123,55136	3,5797	6	21,48	234,71	11	114,16665	110,53141	3,61842	3	21,55	272,29	64,5	Hombre
12	129,89033	125,57194	5,50956	6	15,14	168,12	12	139,08697	133,44423	5,83869	8	26,9	279,06	53,5	Mujer
13	92,72473	90,06881	5,65359	3	15,45	240,37	13	75,08352	70,99298	6,87053	1	11,67	224,23	70,5	Hombre
14	125,09524	121,59713	5,52974	1	21,04	242,68	14	135,22344	130,94154	6,99062	1	13,76	146,8	57,5	Mujer
15	100,9857	97,55322	5,86154	1,5	18,05	257,89	15	91,10868	87,48155	3,55483	6	22,54	356,92	72,7	Hombre
16	53,81208	48,00445	0,84585	24	26,61	713,31	16	57,95227	46,46182	0,76543	12	42,23	1051,35	86,4	Hombre
17	129,62623	124,43694	4,1317	6	21,86	243,26	17	95,64875	89,70129	2,43617	12	22,05	332,57	106,4	Hombre
18	113,95142	109,92478	4,70284	2	21,27	269,31	18	131,65949	121,26426	5,11738	1	34,42	377,15	71,5	Hombre
19	81,80344	79,09984	3,54612	3	17,39	306,67	19	103,44442	99,65491	3,87381	6	17,7	246,81	85,5	Hombre
20	188,14212	184,42892	7,9297	3	15,62	119,77	20	121,96037	119,0247	5,01039	2	19,27	227,92	76	Hombre

9-OH-Risperidona							9-OH-Risperdal							Peso inicial	Sexo
VOL	AUC _{0-y} (ng*h/ml)	AUC _{0-t} (ng*h/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	CI (l/h)	VOL	AUC _{0-y} (ng*h/ml)	AUC _{0-t} (ng*h/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	CI (l/h)		
21	216,54144	205,03013	9,27134	3	28,11	187,26	21	148,86031	142,02532	6,73707	2	26,21	253,97	66,6	Hombre
22	151,72774	146,32053	5,91374	4	22,8	216,83	22	142,28647	135,48785	5,49001	6	27,09	274,72	73	Mujer
23	101,89689	94,74461	2,27949	8	23,76	336,46	23	114,65651	101,06042	2,25259	12	29,58	372,17	67,4	Mujer
24	202,91166	196,48381	7,54184	4	18,11	128,78	24	123,16711	120,06578	5,58092	4	16,25	190,35	84,3	Hombre
25							25							51	Mujer
26	134,2638	131,10898	6,97956	6	21,32	229,04	26	95,29807	92,78701	5,06683	2	12,99	196,58	56,5	Mujer
27	170,57815	160,38329	6,02715	6	27,34	231,26	27	170,53067	156,35722	6,50814	2	33,69	284,98	66,2	Hombre
28	149,8461	145,17138	7,95422	1,5	22,52	216,83	28	133,81687	131,15939	8,30071	1	14,58	157,21	53,5	Mujer
29	192,83921	184,5359	9,9648	1	17,83	133,41	29	164,16454	154,8187	9,45118	1	28,08	246,76	57	Hombre
30	145,51006	142,19623	6,37326	6	16,11	159,75	30	165,33583	159,98625	6,20447	3	17,79	155,2	66,9	Mujer
31	236,73947	225,63164	6,11058	6	21,03	128,18	31	225,56215	209,47332	5,35127	6	26,01	166,35	64,5	Mujer
32	147,67221	143,9876	6,51211	3	21,52	210,2	32	175,54151	171,15647	7,67752	6	19,21	157,89	60,8	Mujer
33	39,972	33,91193	0,84952	12	24,76	893,55	33	53,09729	48,12203	0,99372	12	27,34	742,77	63	Hombre
34	190,17845	176,60907	6,67847	3	36,54	277,21	34	170,78532	163,00994	6,47884	1,5	23,11	195,24	67	Hombre
35	129,80324	126,24809	6,82382	1,5	12,95	143,91	35	127,03835	123,81933	6,38115	1,5	14,5	164,72	61,2	Mujer
36	118,40858	112,32099	4,82768	2	26,27	320,06	36	123,16815	116,47609	4,05316	4	20,58	241,06	70,6	Mujer

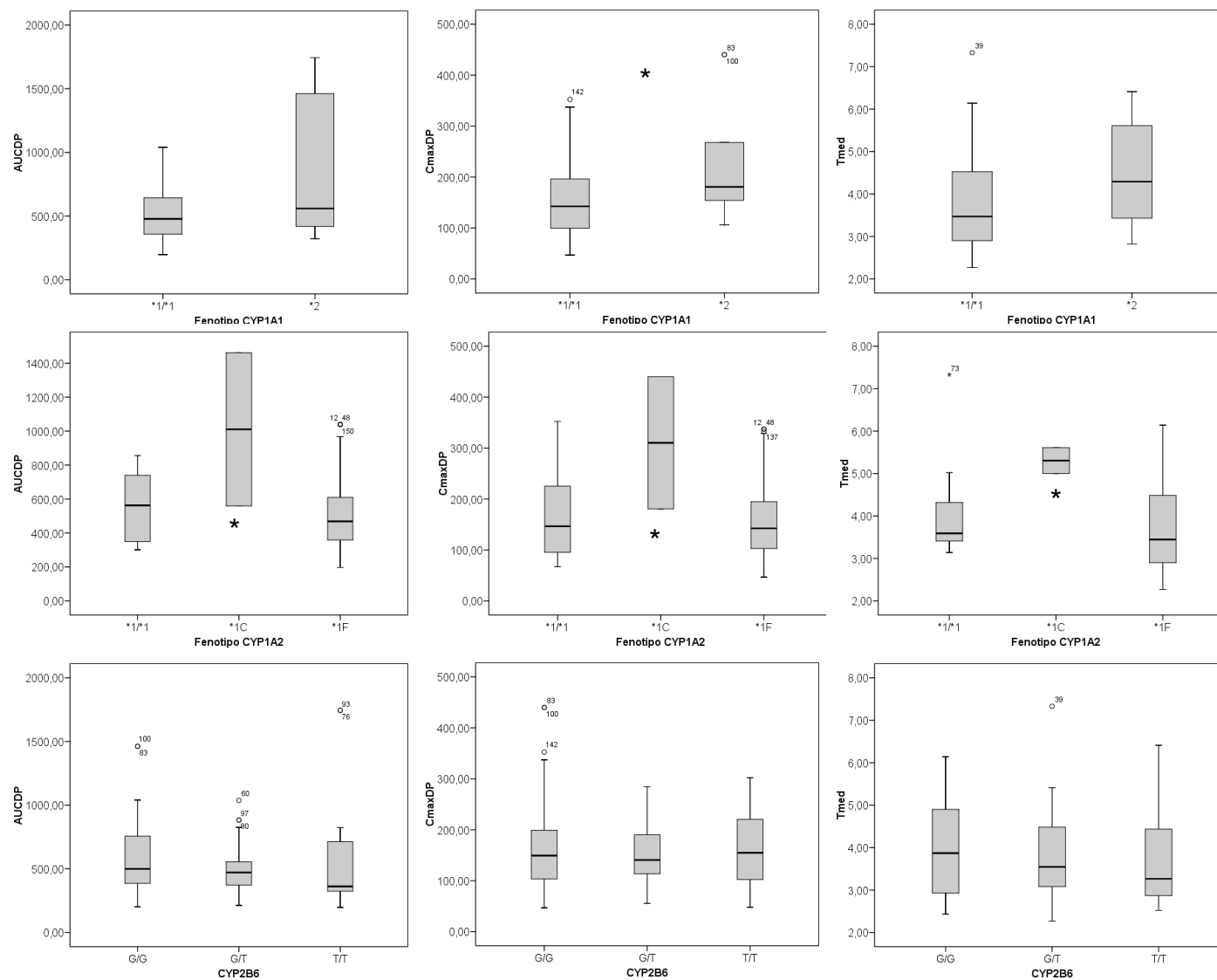
QUETIAPINA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR CENTRO, FÁRMACO Y SEXO.

*índice $p < 0.05$ para el test t de comparación de medias

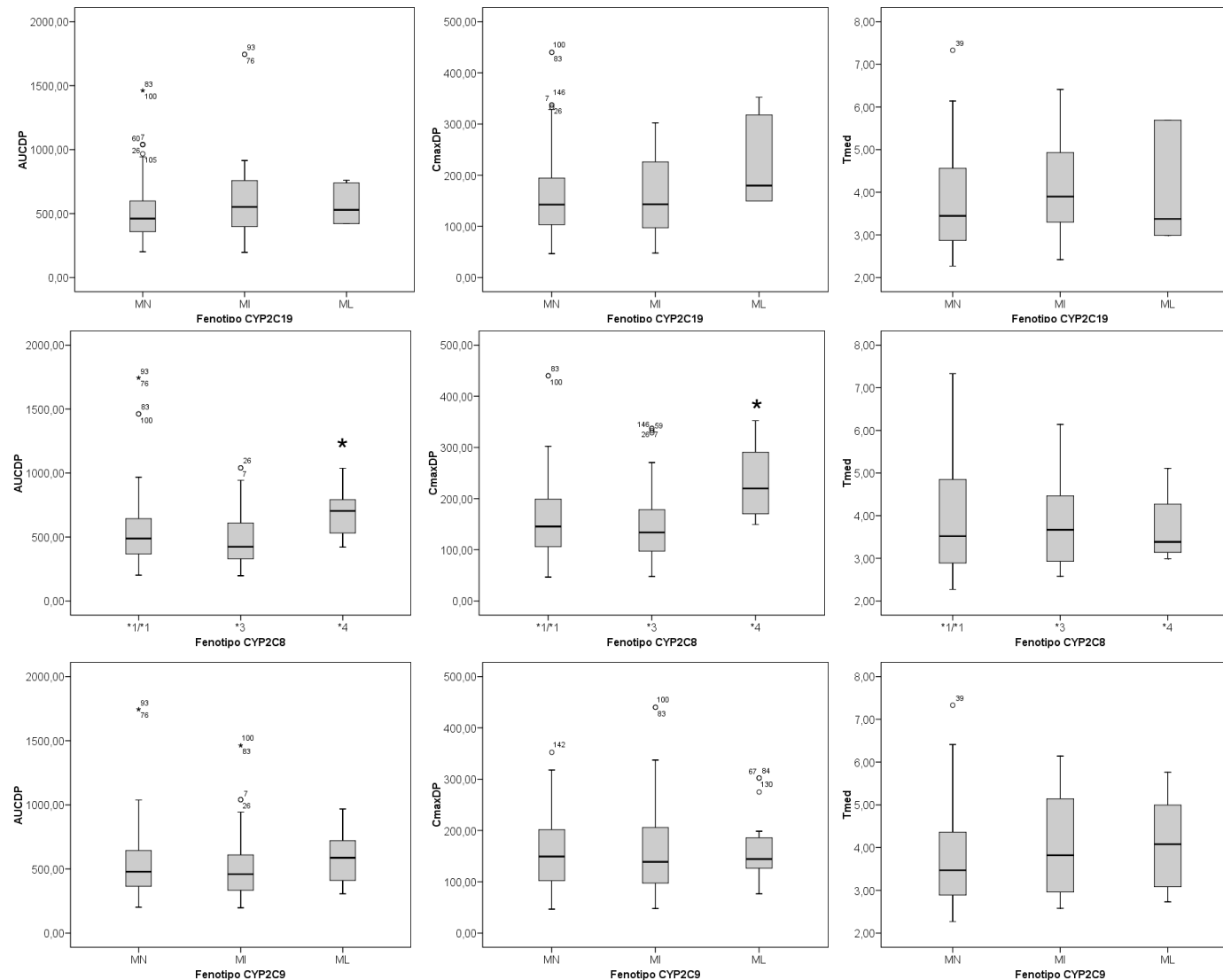


QUETIAPINA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP1A1, CYP1A2 Y CYP2B6.

*indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W

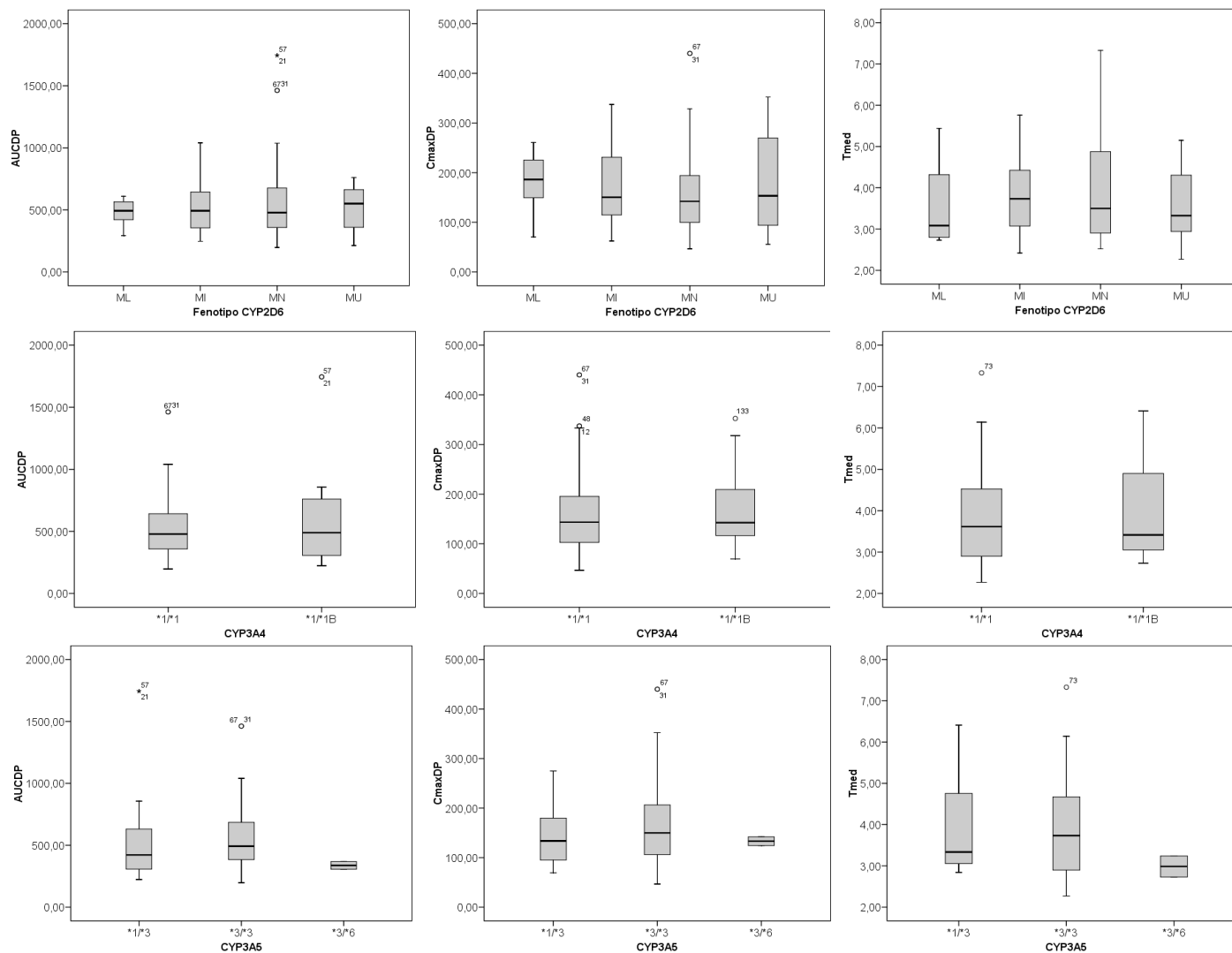


QUETIAPINA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP2C19, CYP2C8 Y CYP2C9.
 *indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



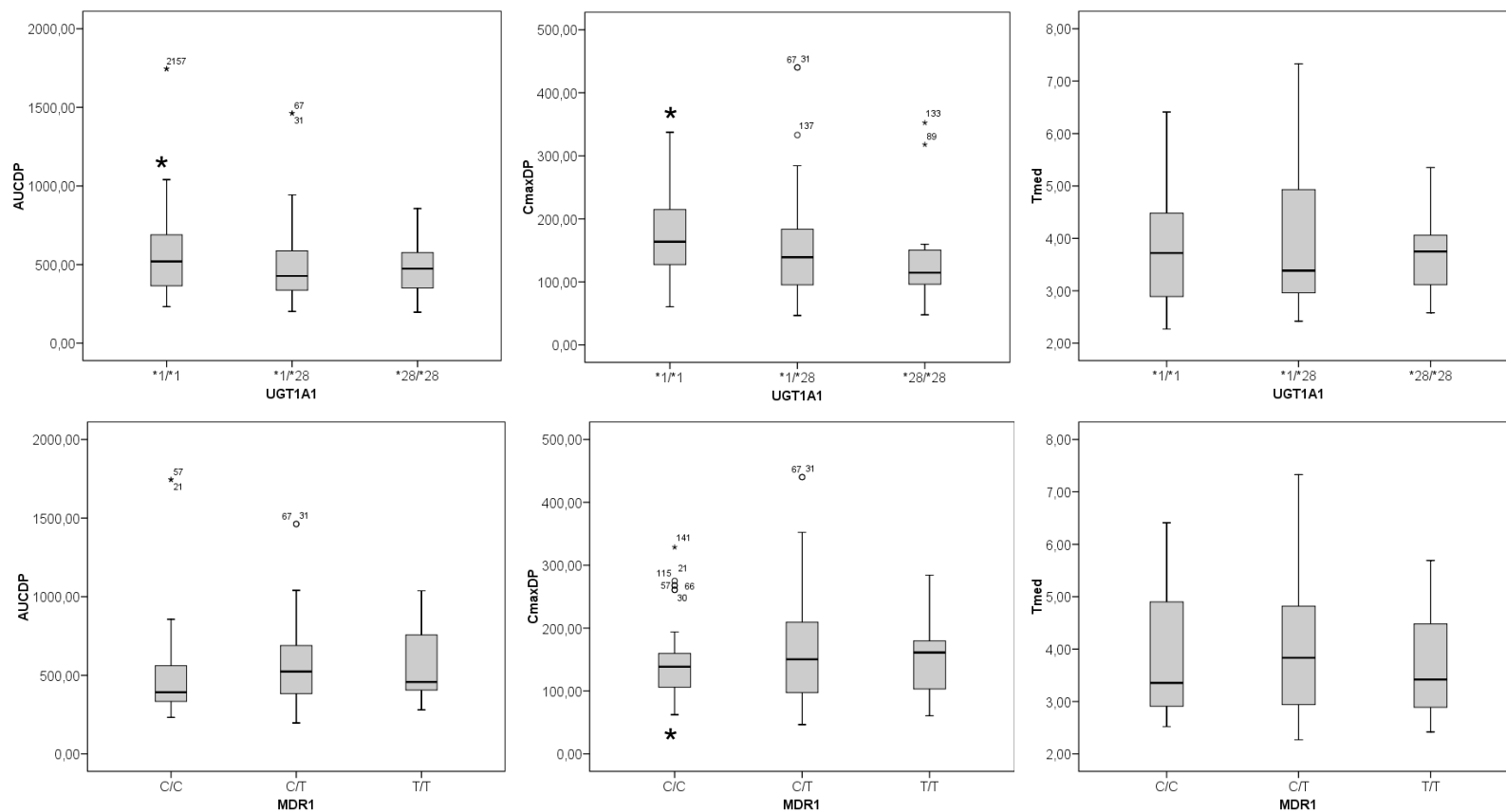
QUETIAPINA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP2D6, CYP3A4 Y CYP3A5.

*indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



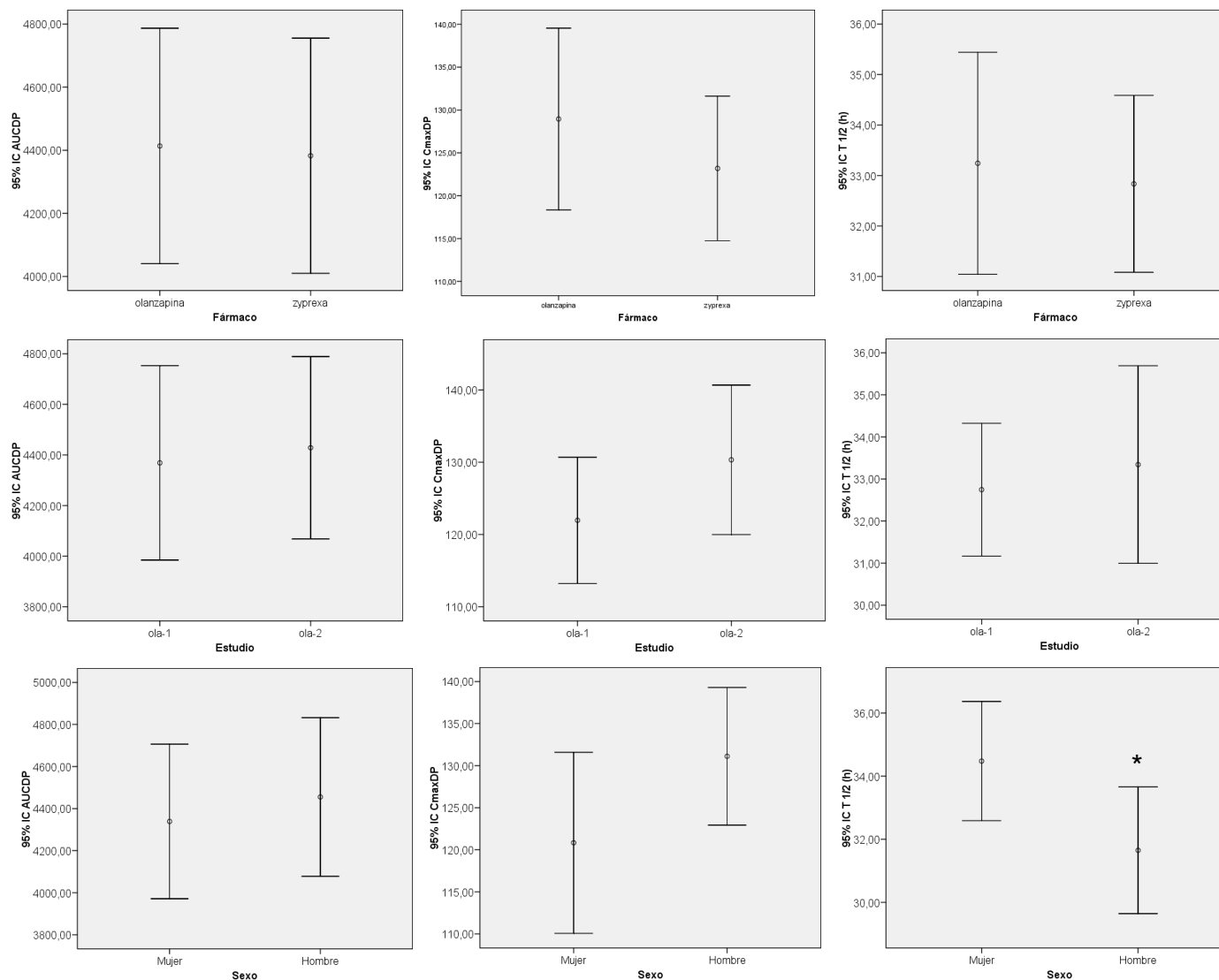
QUETIAPINA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS UGT1A1 Y MDR1.

*indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W

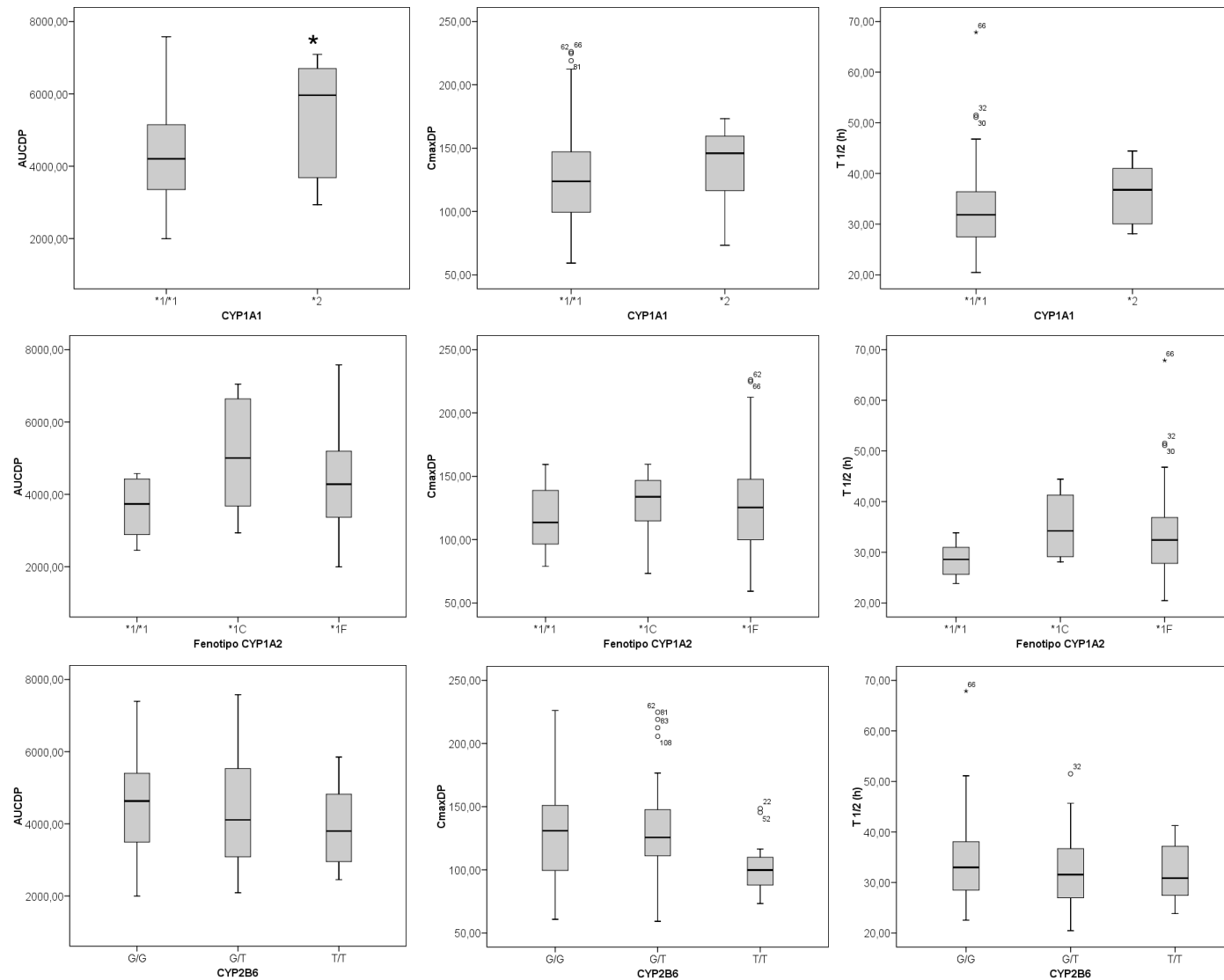


OLANZAPINA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR ESTUDIO, FÁRMACO Y SEXO.

*índica $p < 0.05$ para el test t de comparación de medias

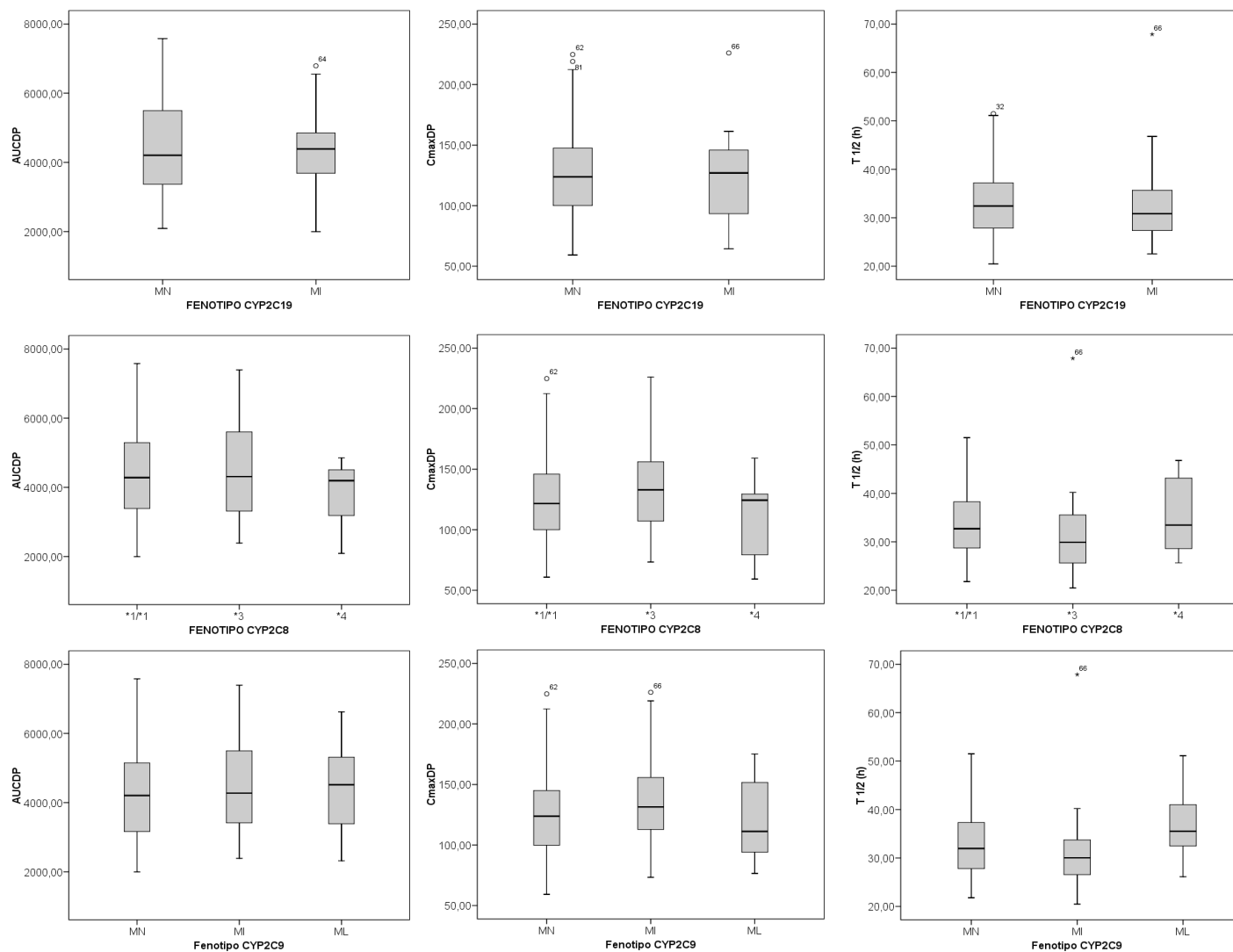


OLANZAPINA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP1A1, CYP1A2 Y CYP2B6.
 ¡* indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



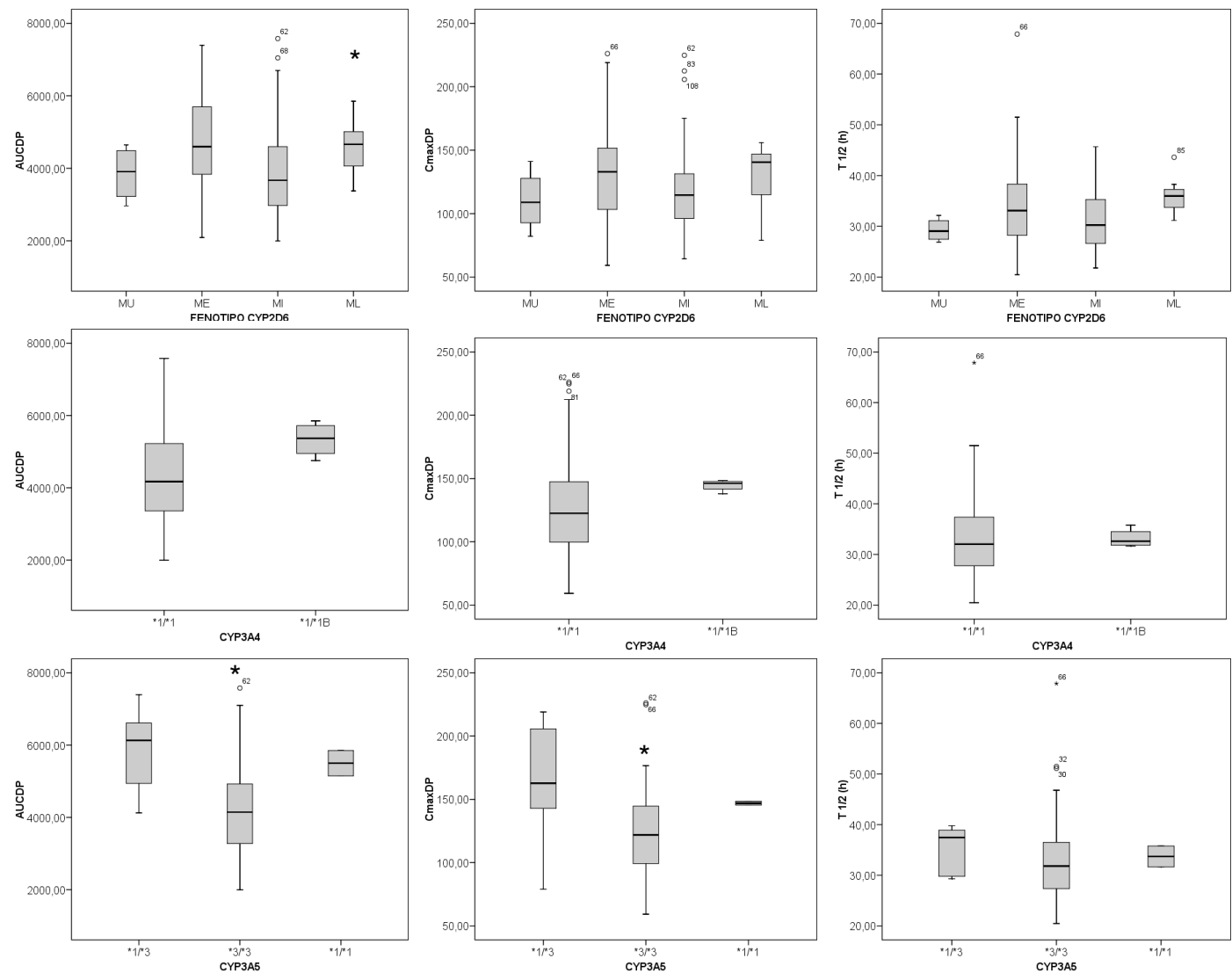
OLANZAPINA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP2C19, CYP2C8 Y CYP2C9.

*indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



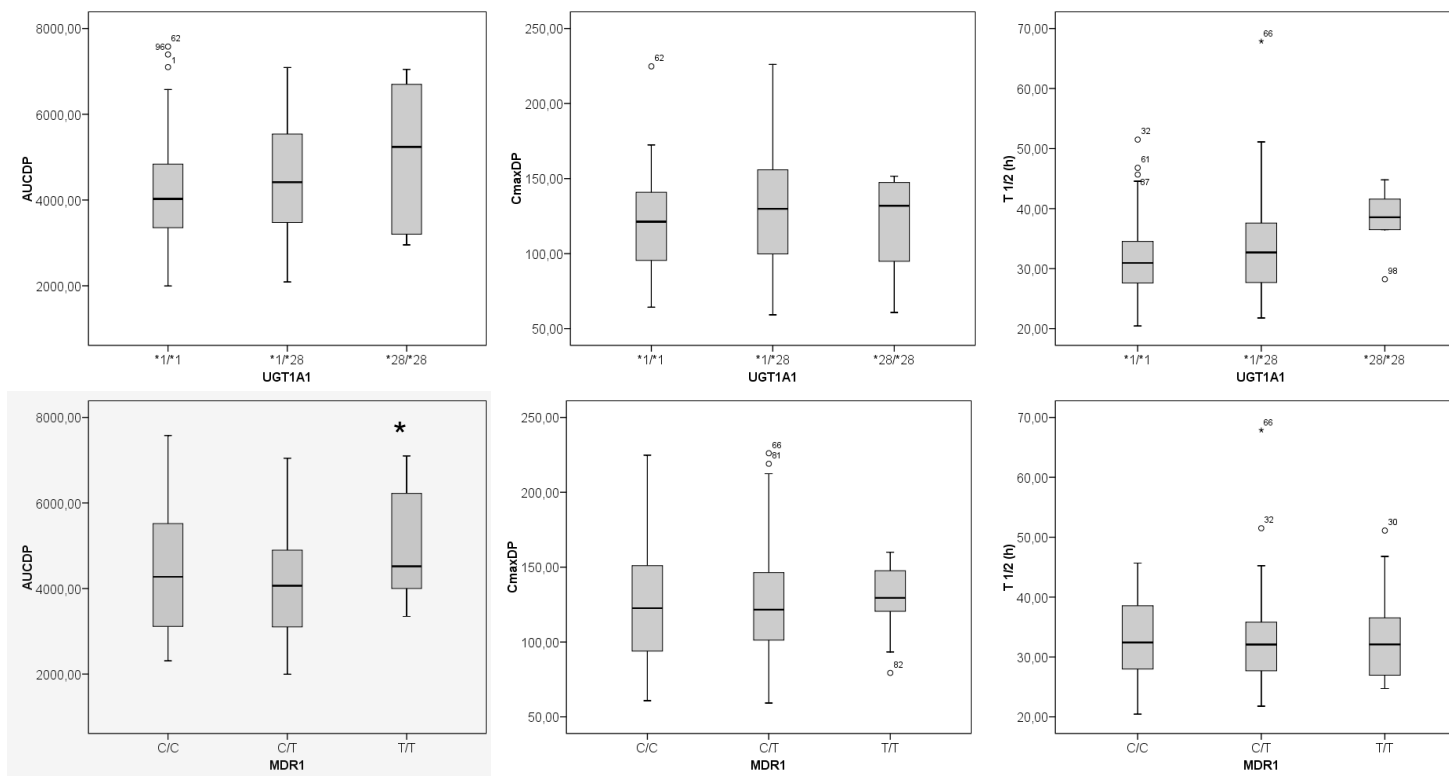
OLANZAPINA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP2D6, CYP3A4 Y CYP3A5.

*indica p<0.05 para el test no paramétrico K-W



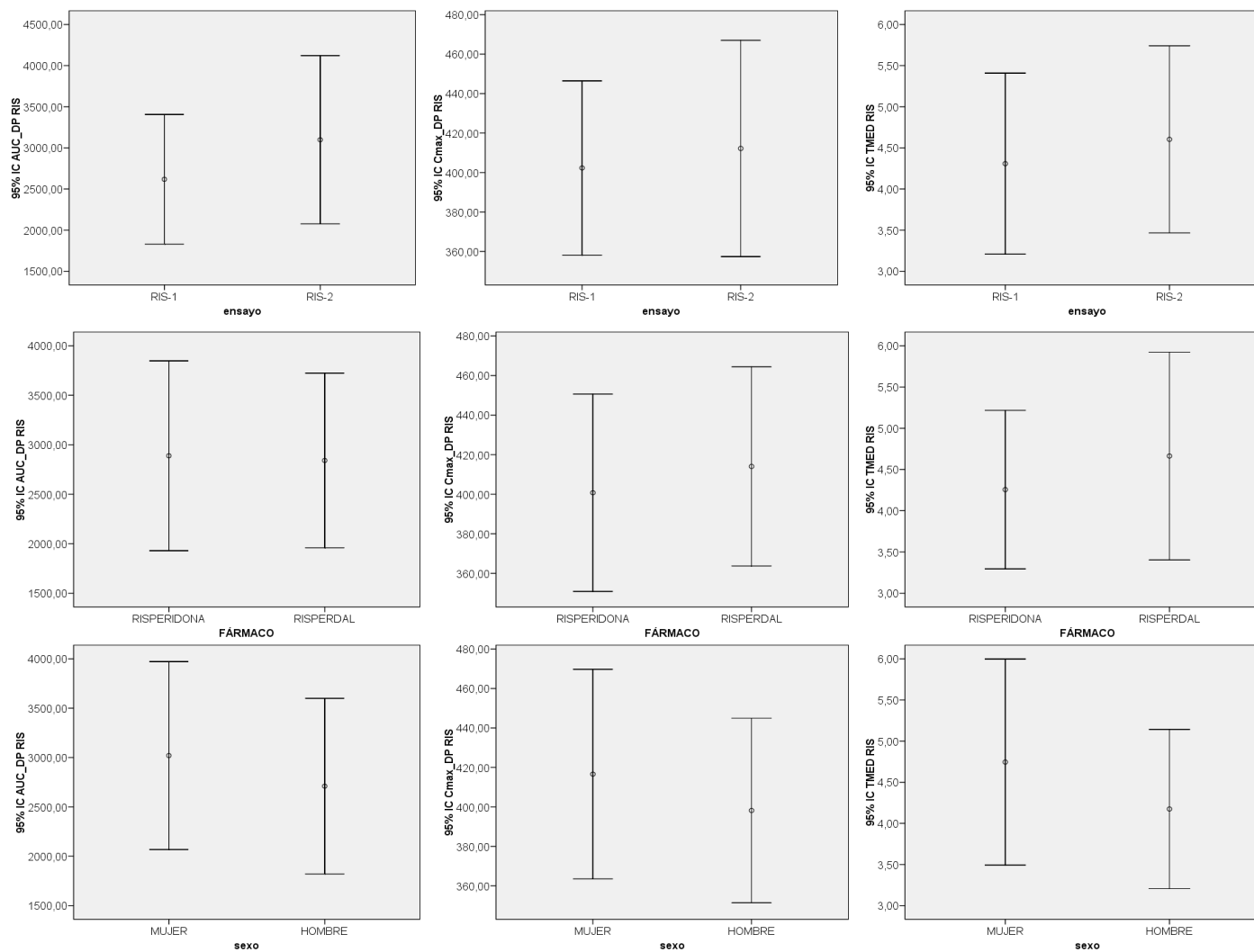
OLANZAPINA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS UGT1A1 Y MDR1.

*indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



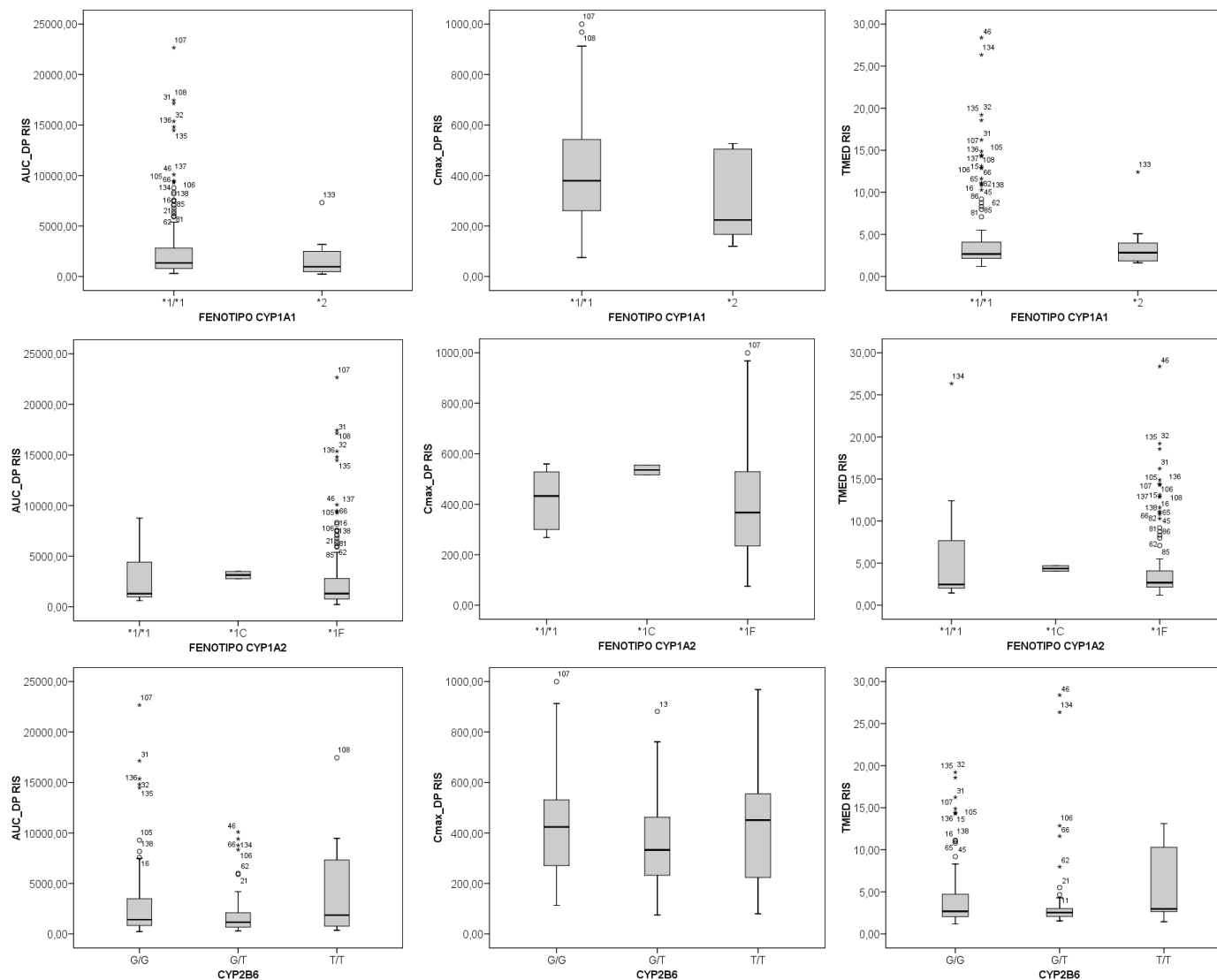
RISPERIDONA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR ESTUDIO, FÁRMACO Y SEXO.

*indica $p < 0.05$ para el test t de comparación de medias



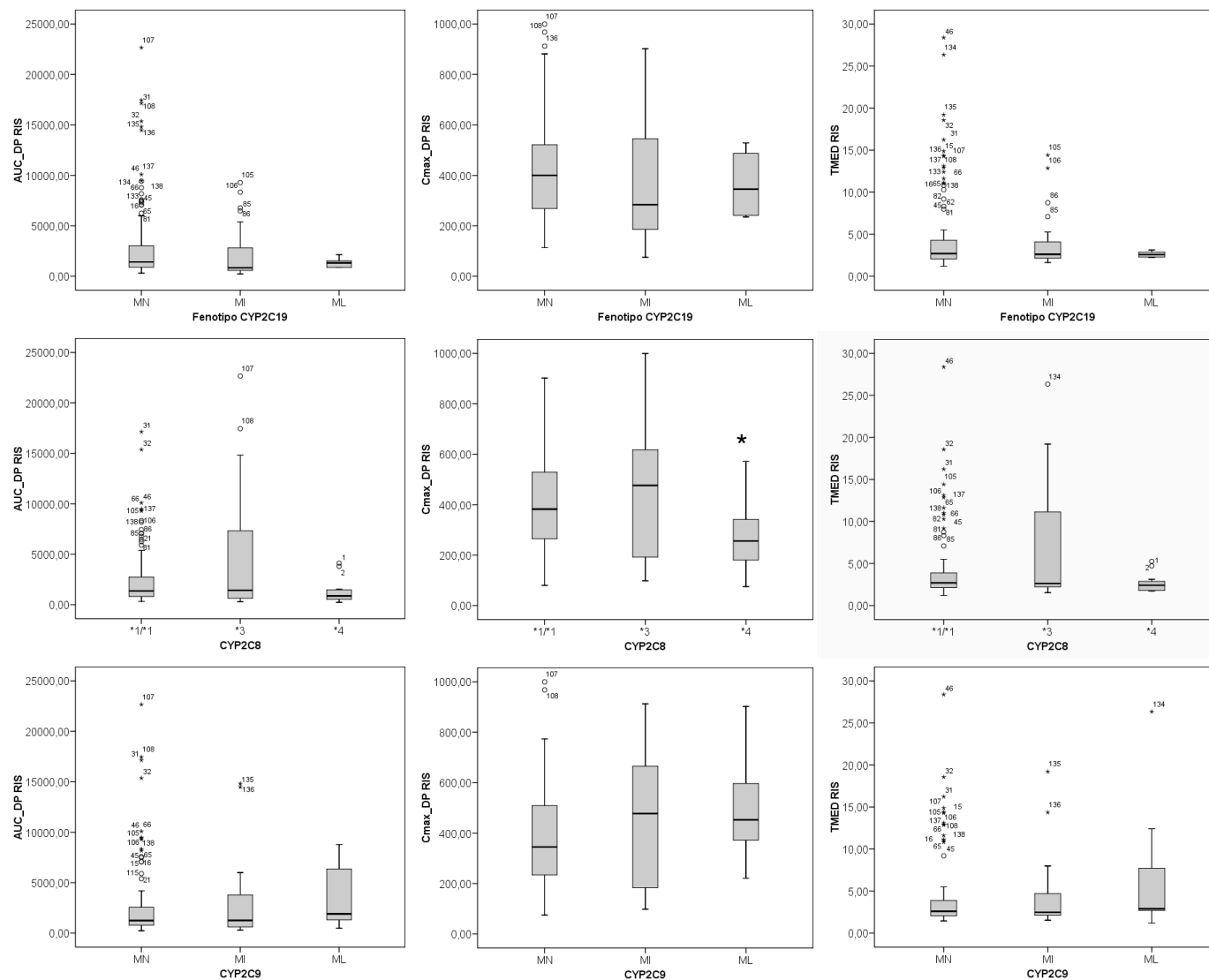
RISPERIDONA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP1A1, CYP1A2 Y CYP2B6.

*indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



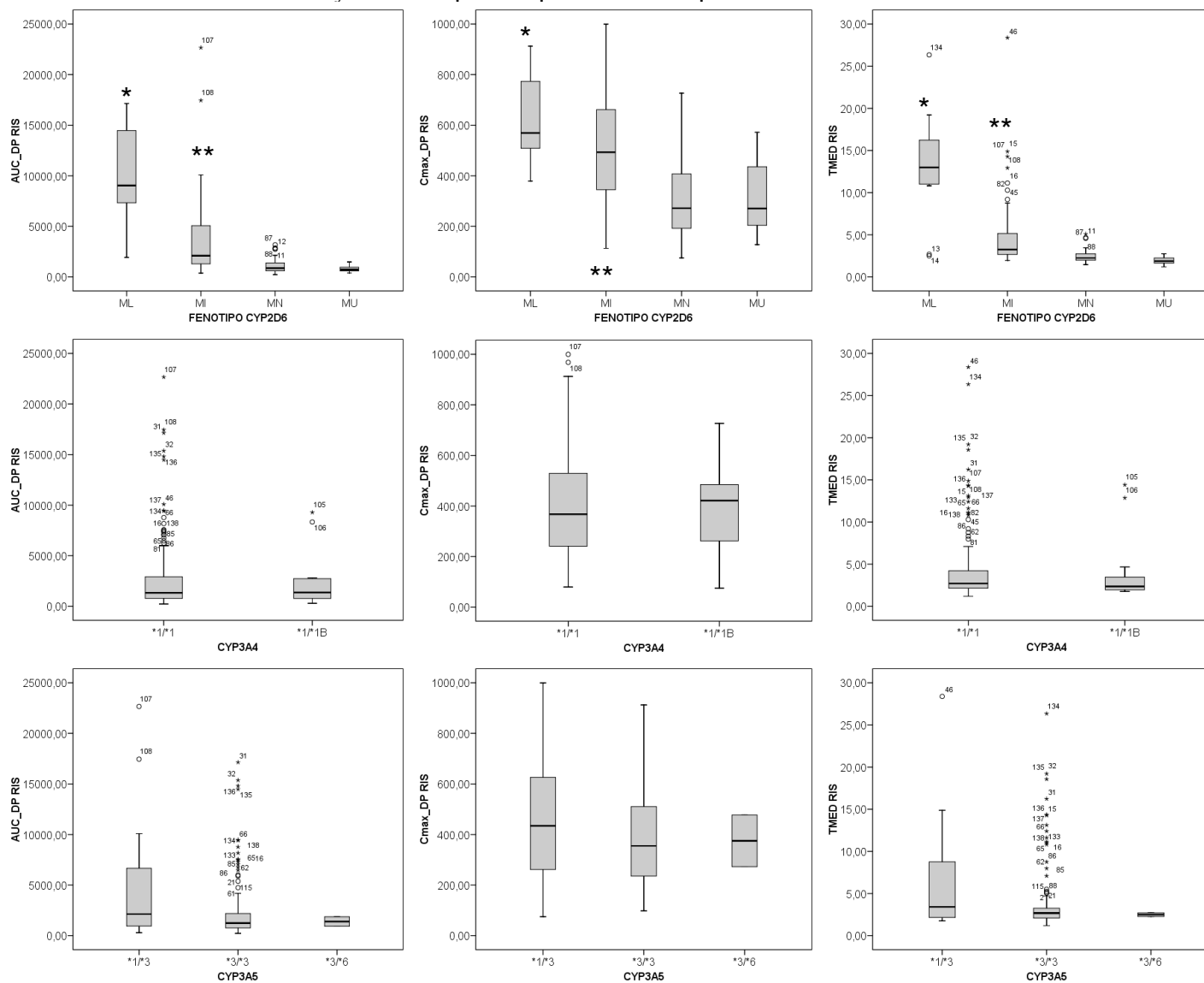
RISPERIDONA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP2C19, CYP2C8 Y CYP2C9.

*indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



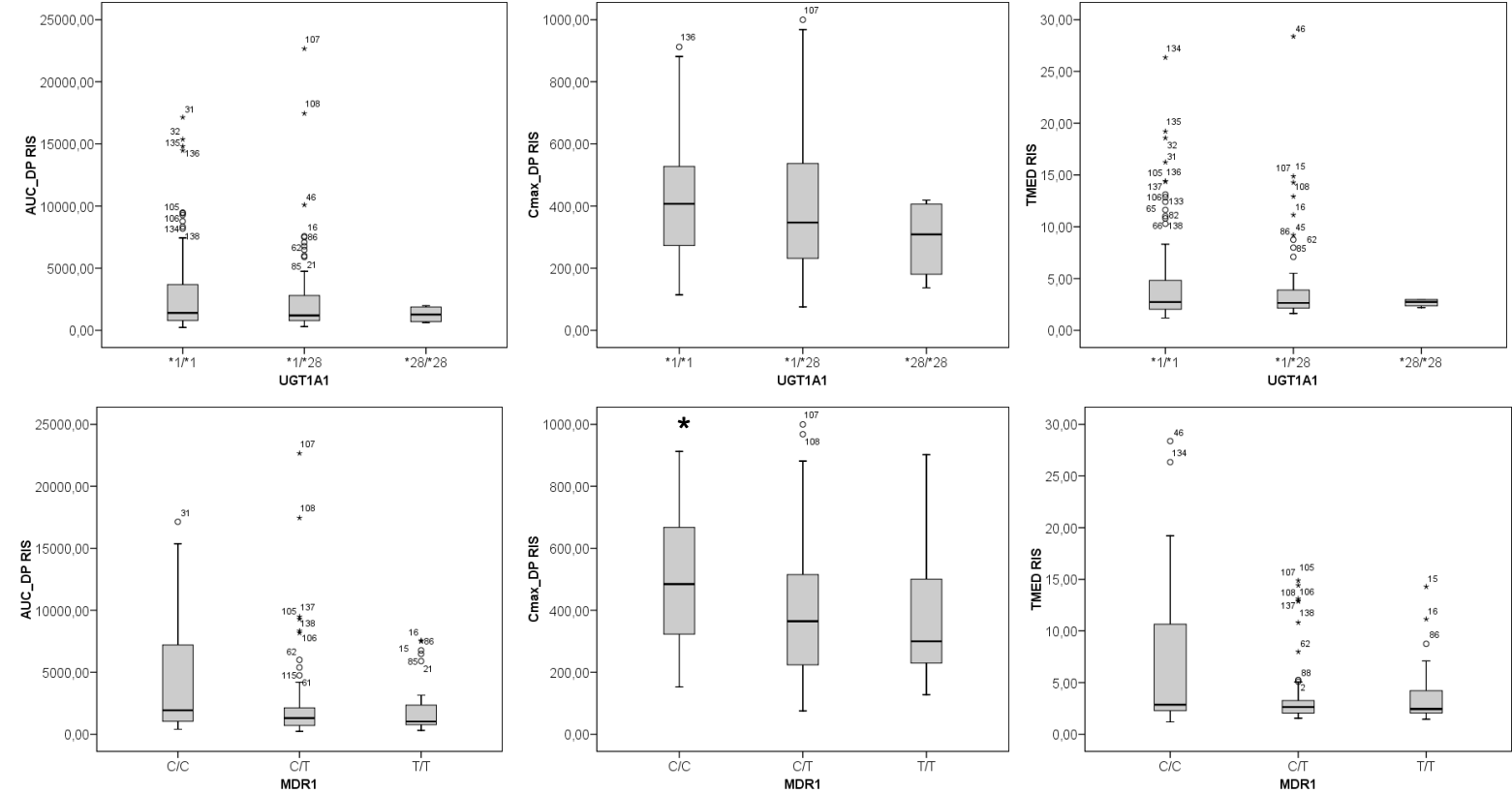
RISPERIDONA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP2D6, CYP3A4 Y CYP3A5.

*y **indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



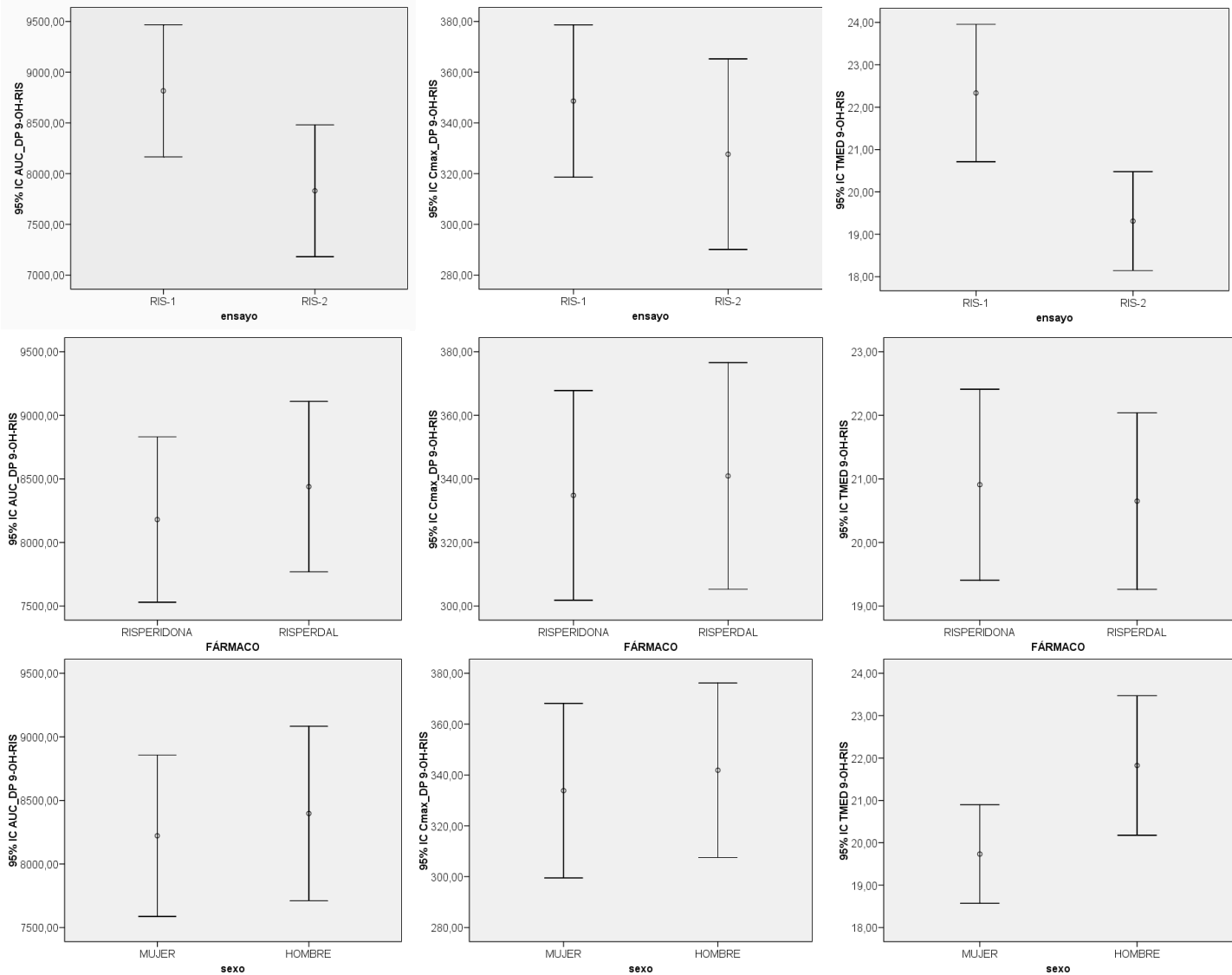
RISPERIDONA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS UGT1A1 Y MDR1.

*indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



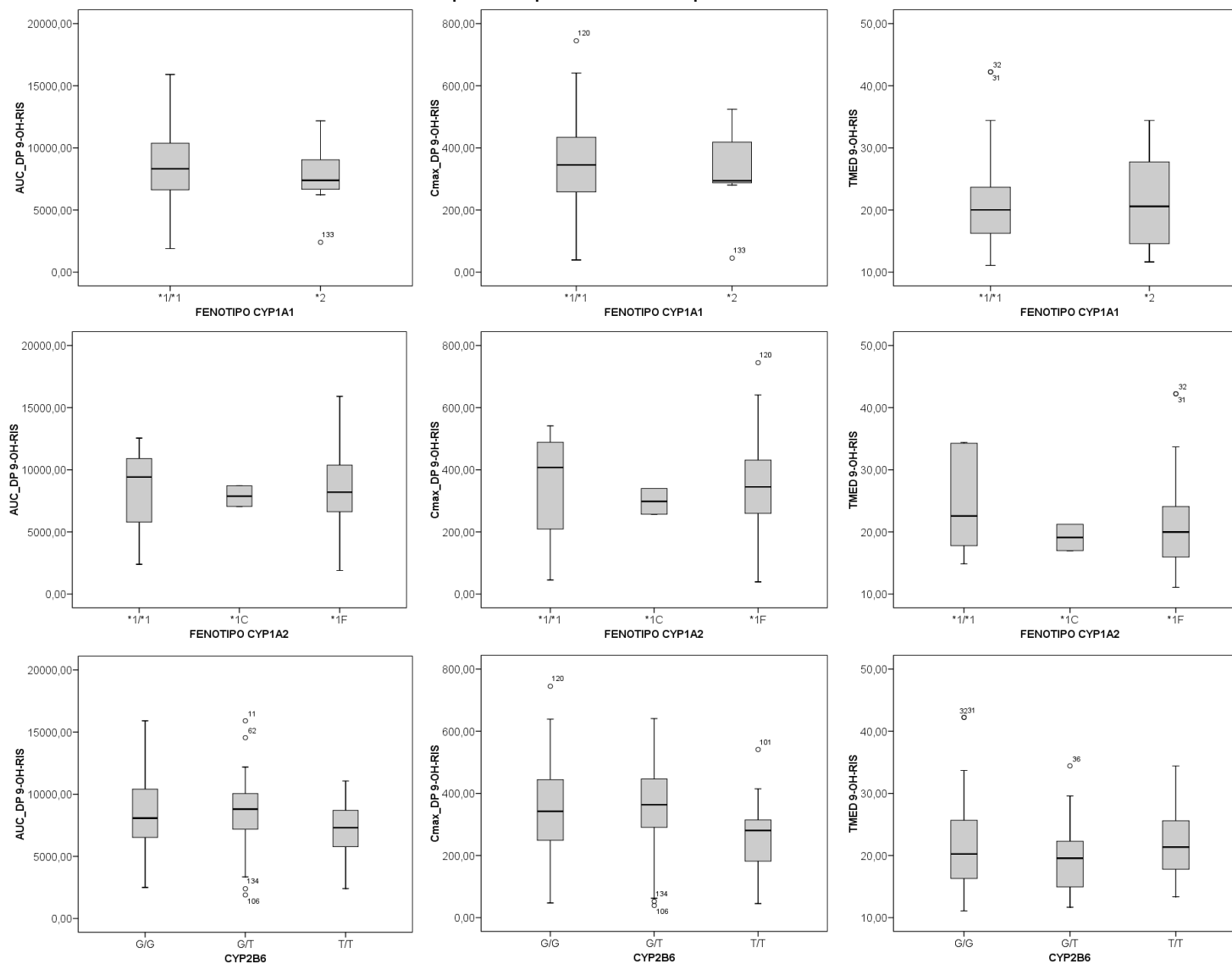
9-OH-RISPERIDONA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR ESTUDIO, FÁRMACO Y SEXO.

*indica $p < 0.05$ para el test t de comparación de medias



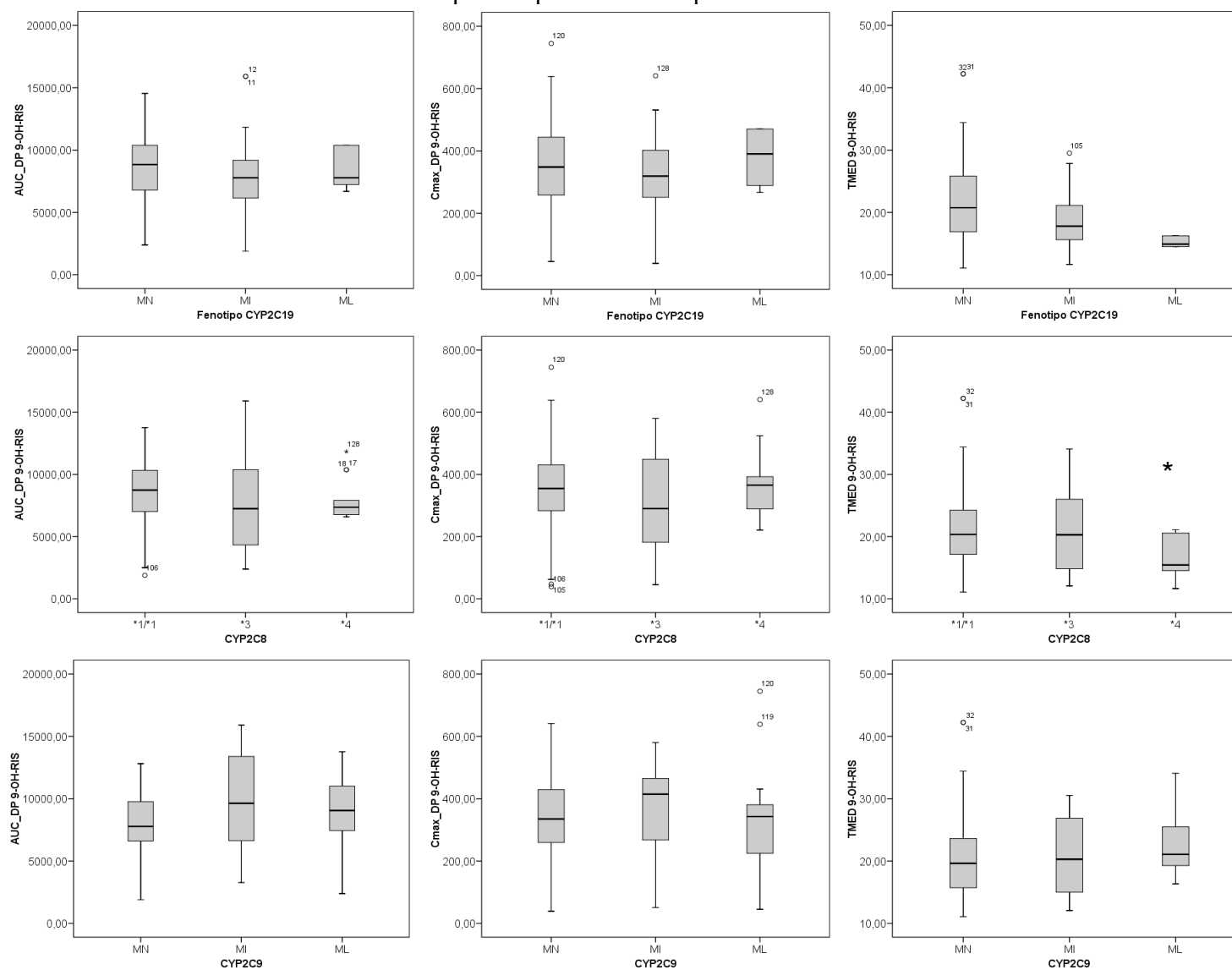
9-OH-RISPERIDONA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP1A1, CYP1A2 Y CYP2B6.

*índica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



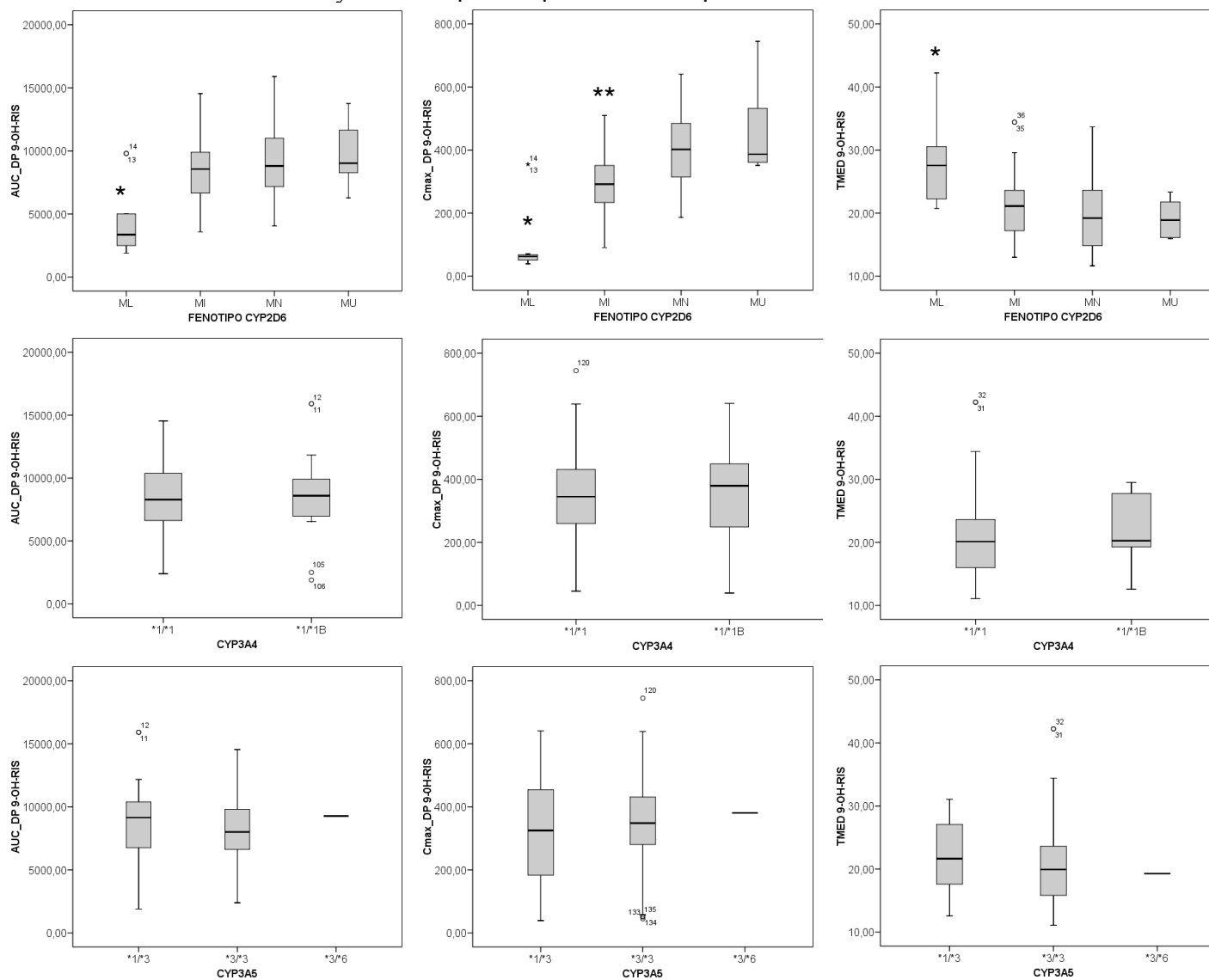
9-OH-RISPERIDONA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP2C19, CYP2C8 Y CYP2C9.

*indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



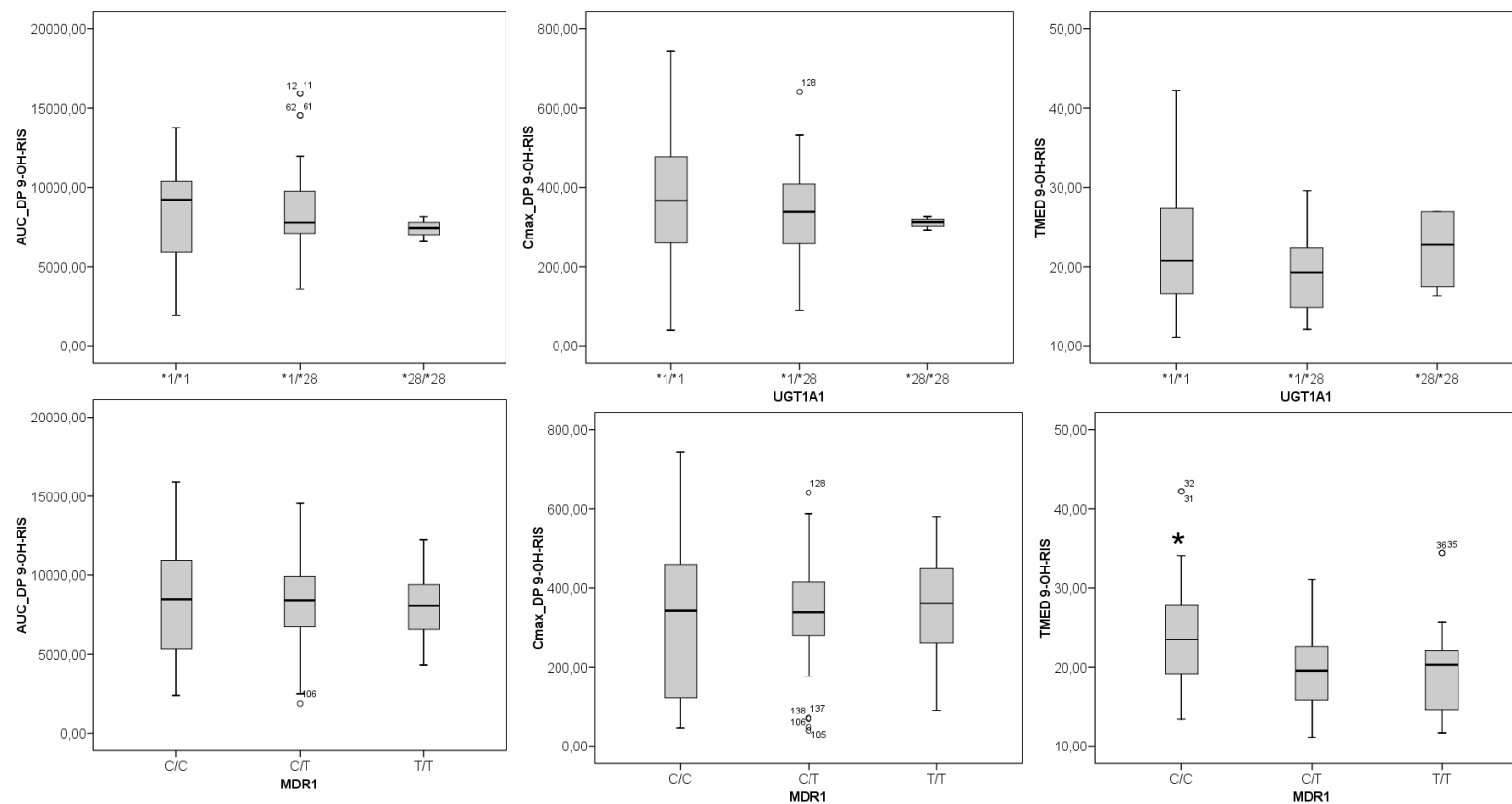
9-OH-RISPERIDONA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP2D6, CYP3A4 Y CYP3A5.

*y **indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



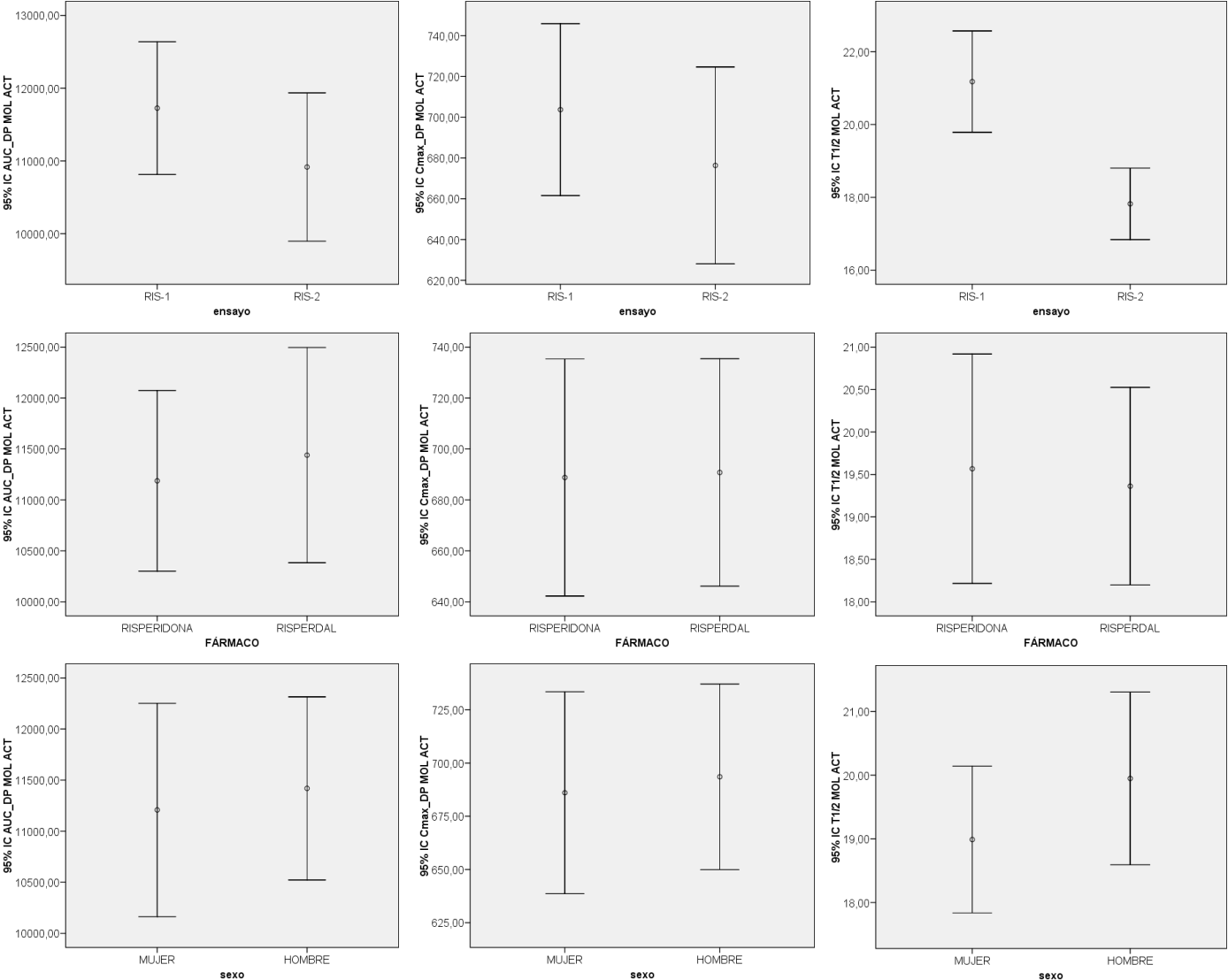
9-OH-RISPERIDONA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS UGT1A1 Y MDR1.

*indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



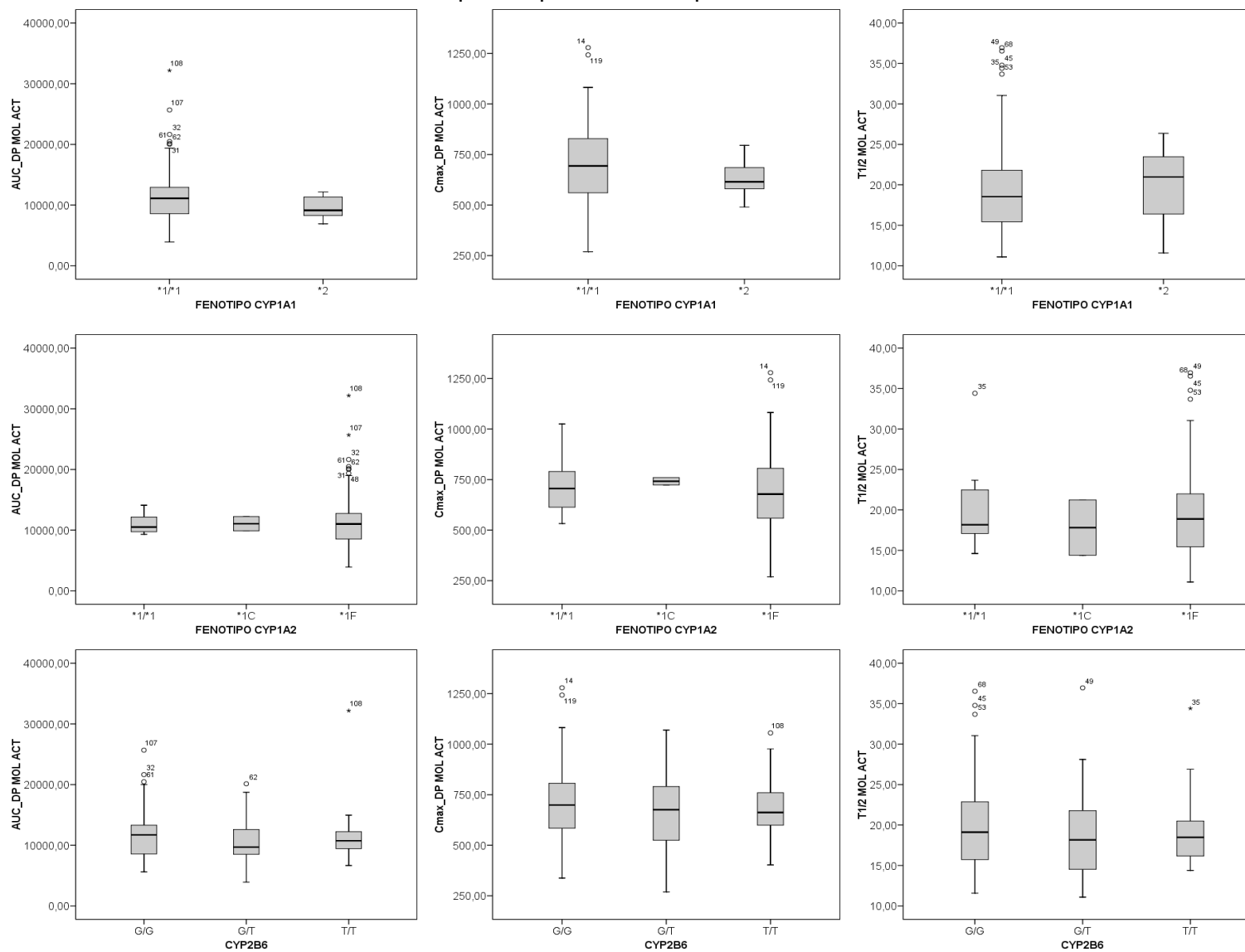
MOLECULA ACTIVA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR ESTUDIO, FÁRMACO Y SEXO.

*índica $p < 0.05$ para el test t de comparación de medias



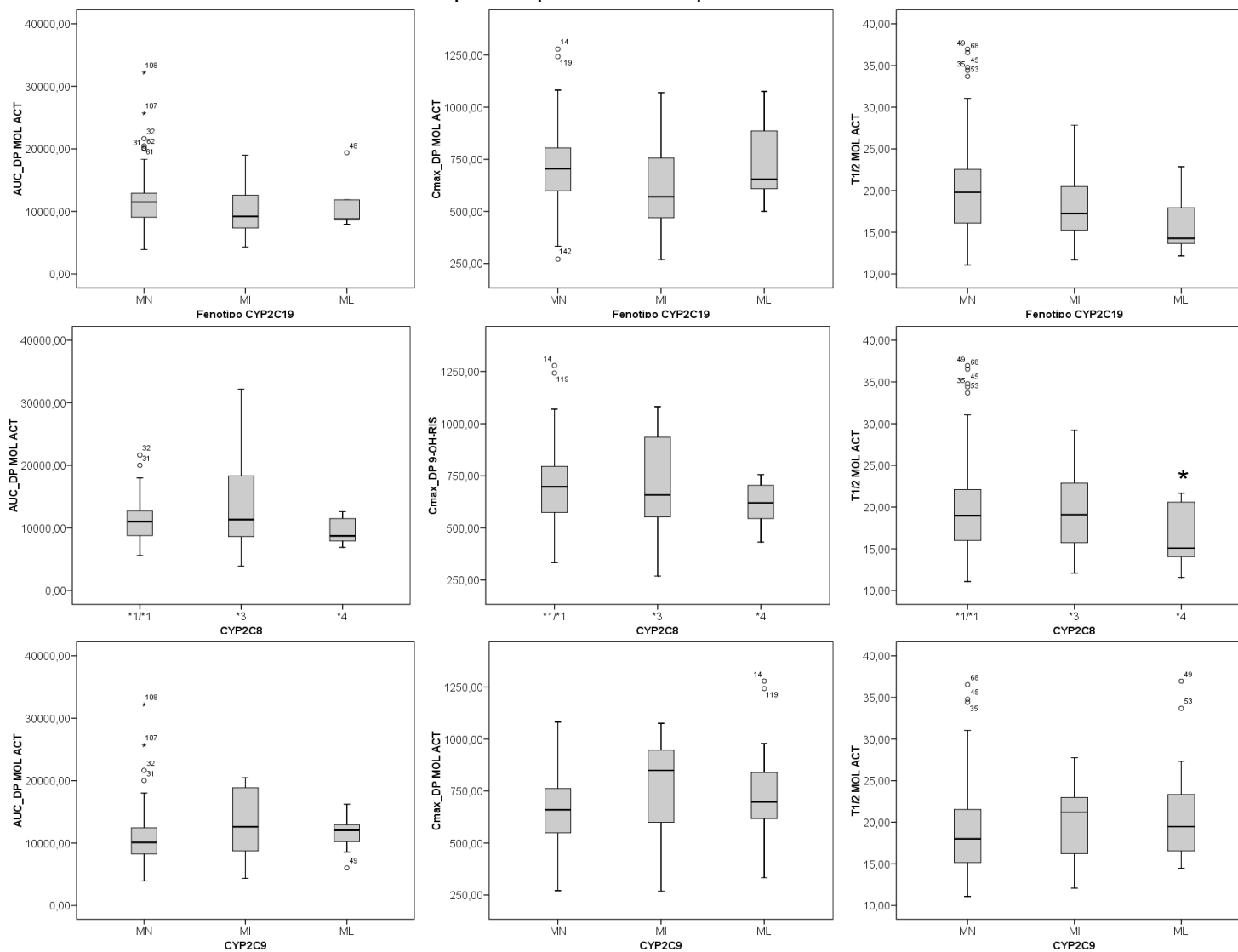
MOLECULA ACTIVA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP1A1, CYP1A2 Y CYP2B6.

*indica p<0.05 para el test no paramétrico K-W



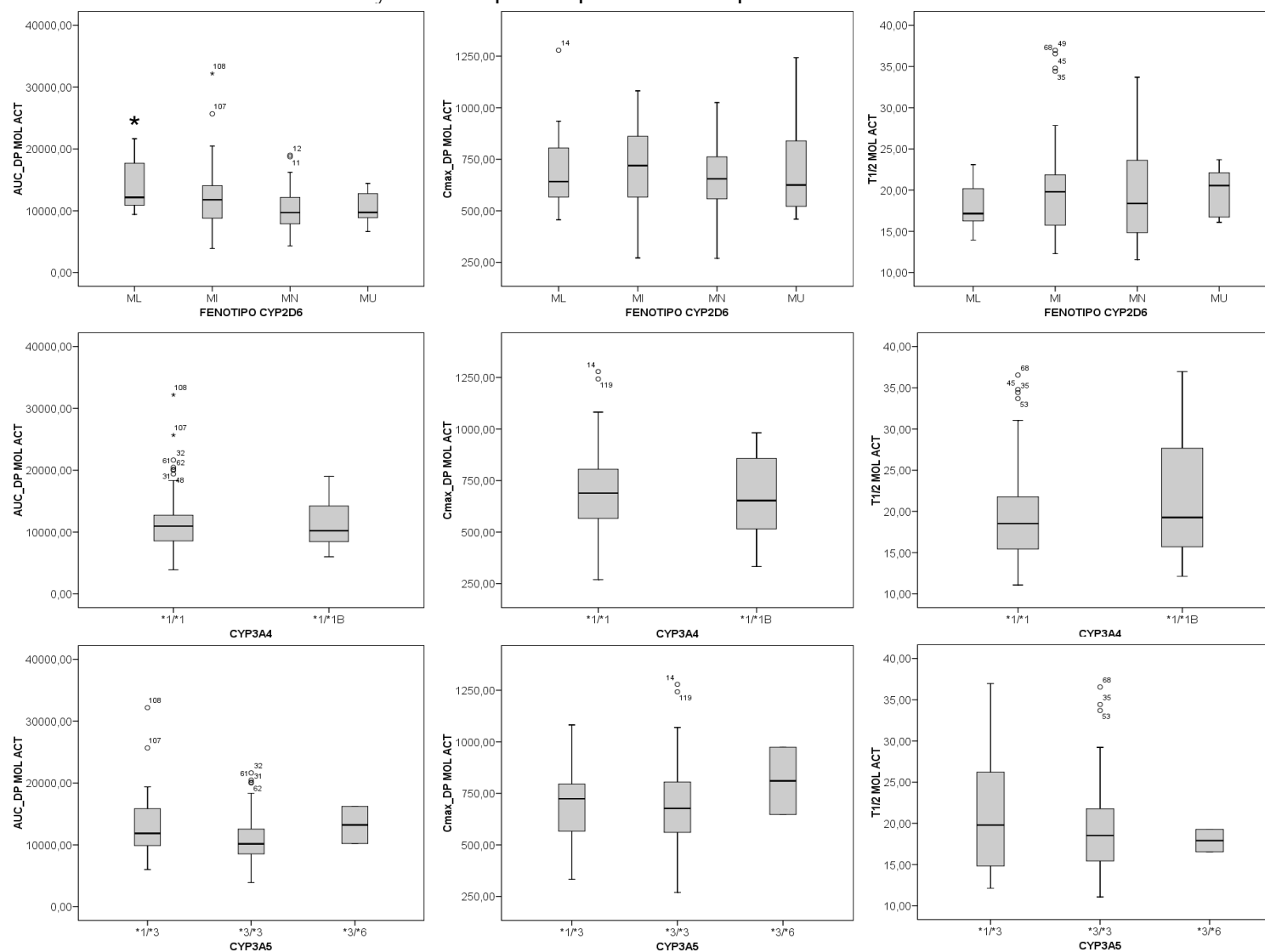
MOLECULA ACTIVA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP2C19, CYP2C8 Y CYP2C9.

*indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



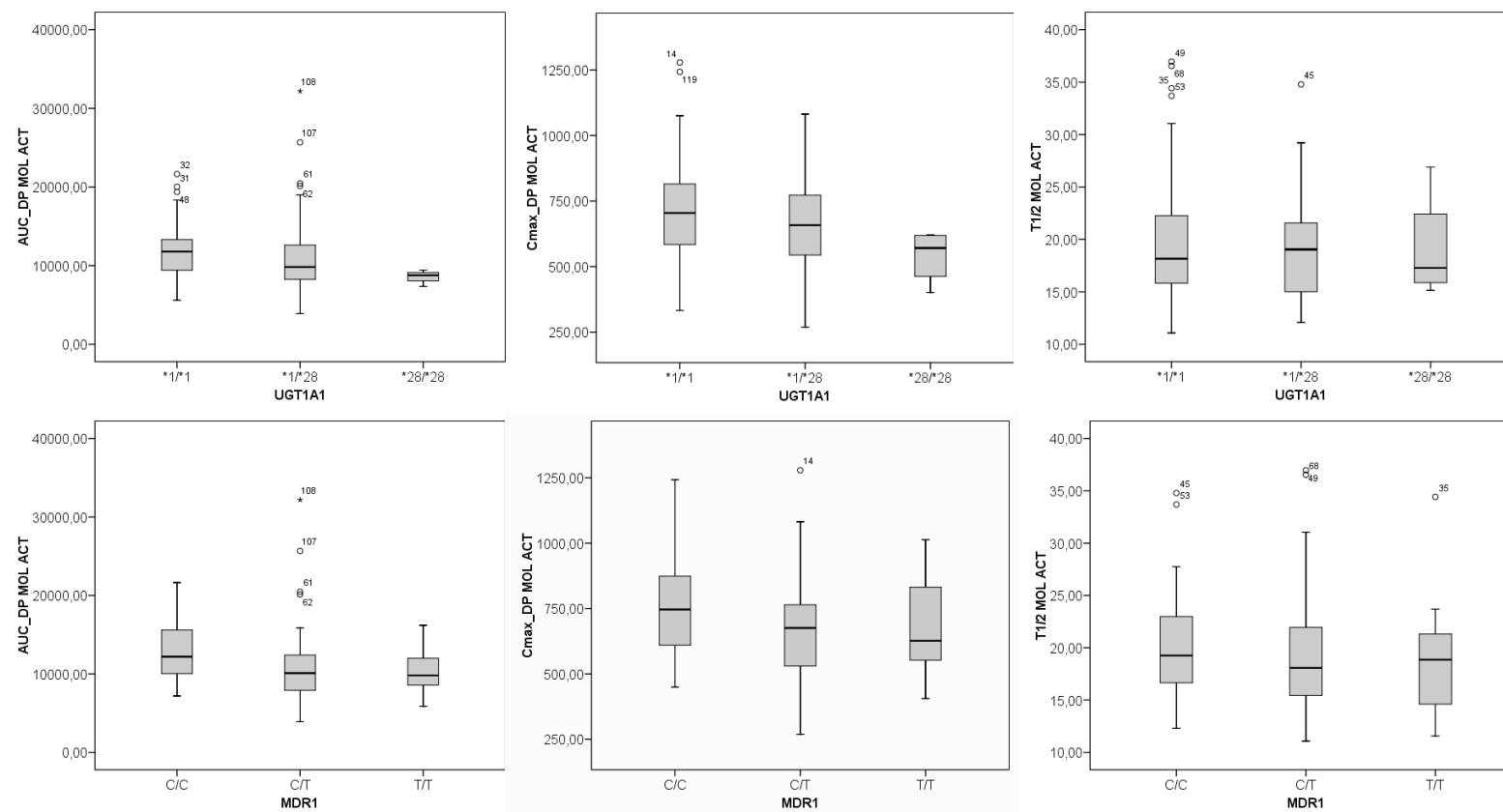
MOLECULA ACTIVA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS CYP2D6, CYP3A4 Y CYP3A5.

*y **indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W

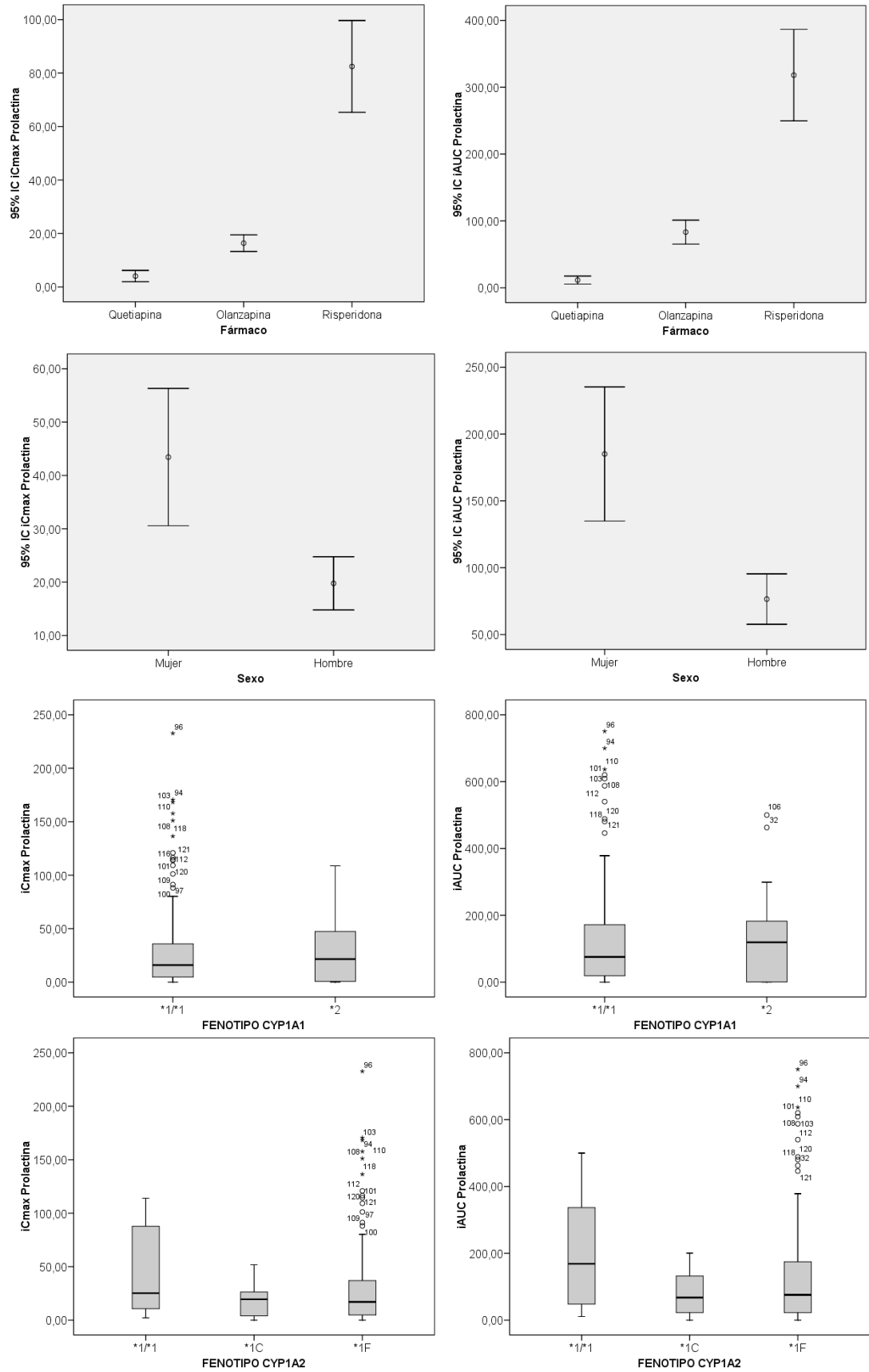


MOLECULA ACTIVA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GENOTIPO DE LAS ENZIMAS UGT1A1 Y MDR1.

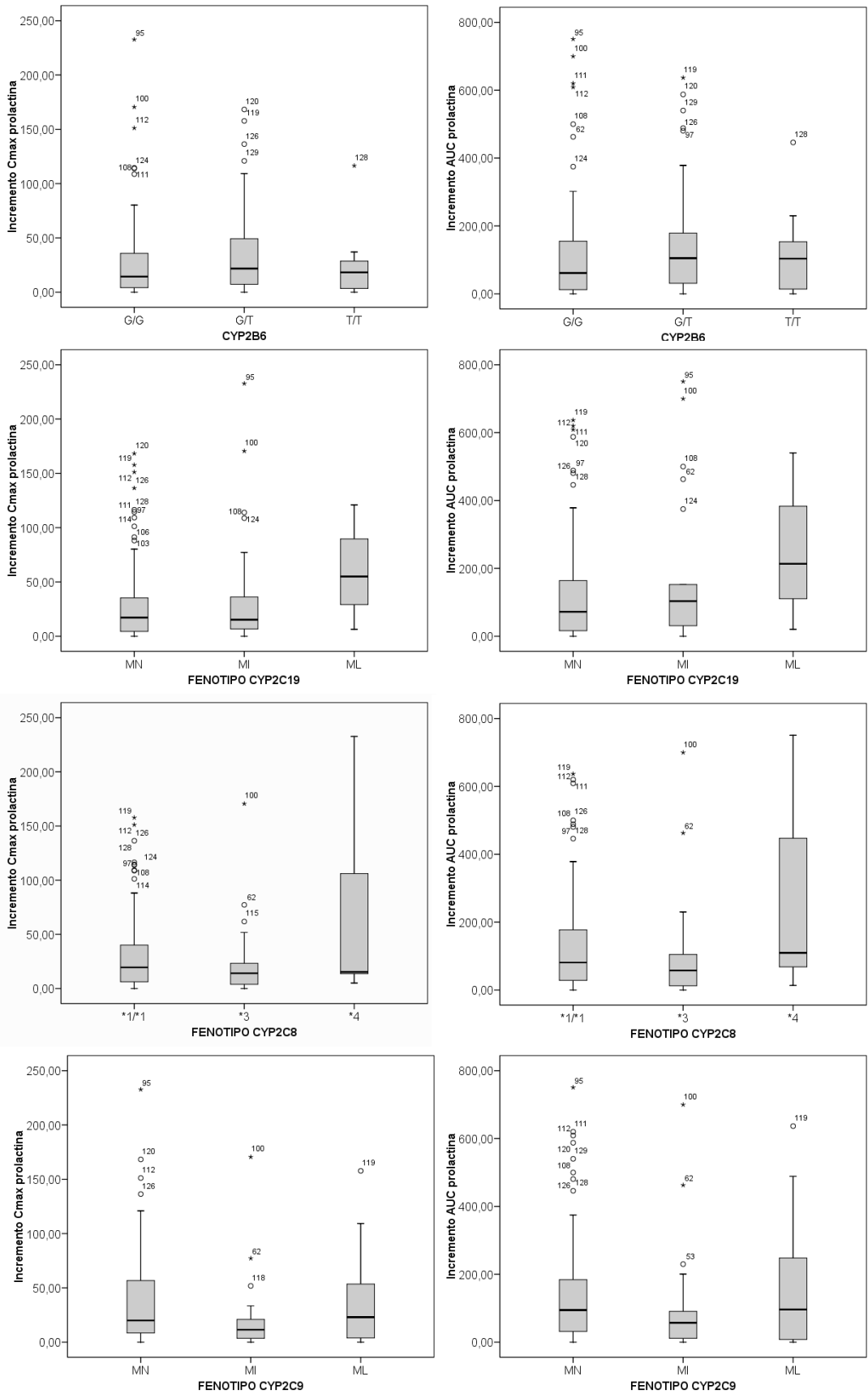
*índica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



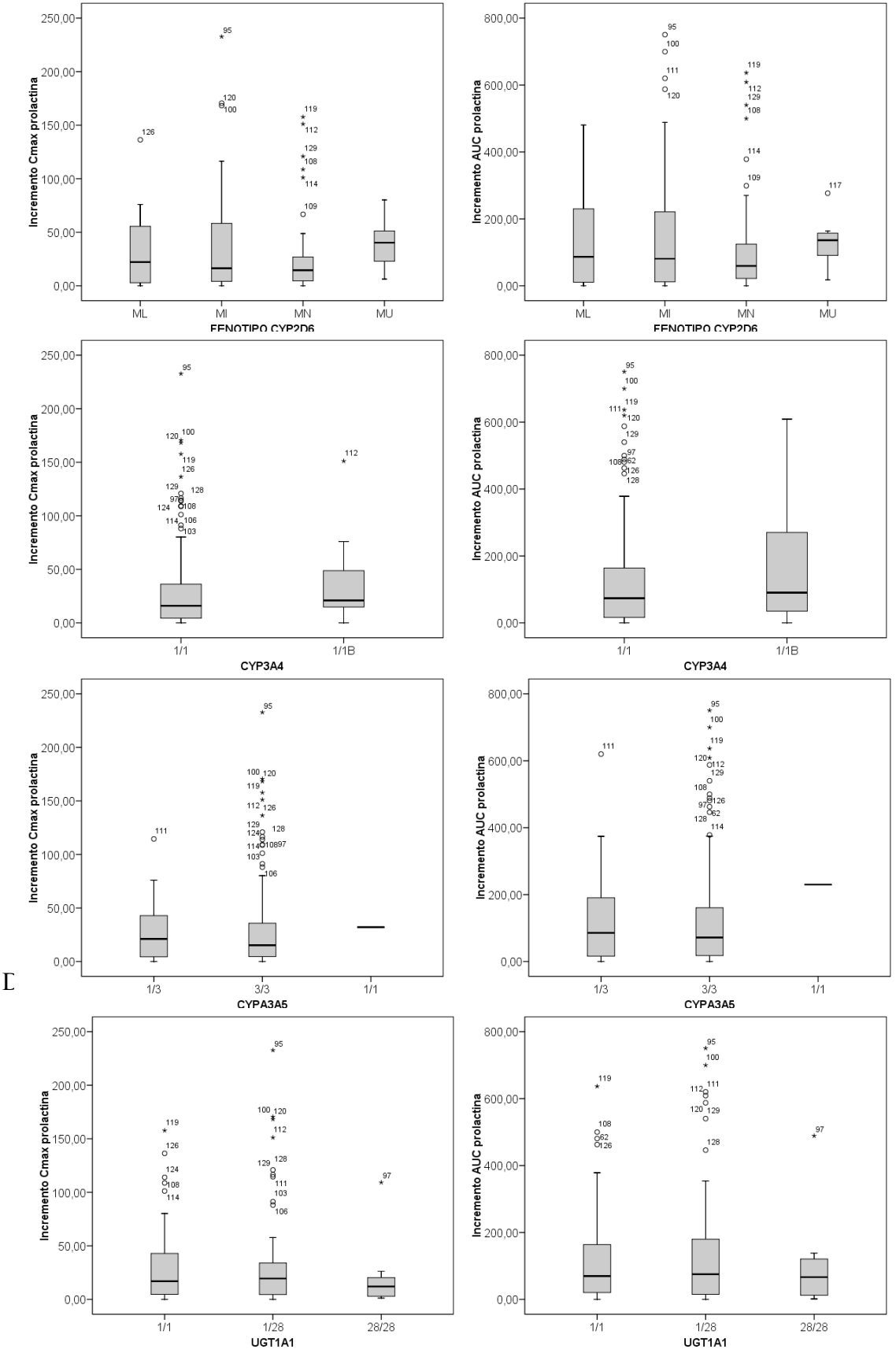
SECRECCIÓN DE PROLACTINA EN LOS DISTINTOS FÁRMACOS, SEXOS Y LOS GENOTIPOS DE LAS ENZIMAS CYP1A1 Y CYP1A2.



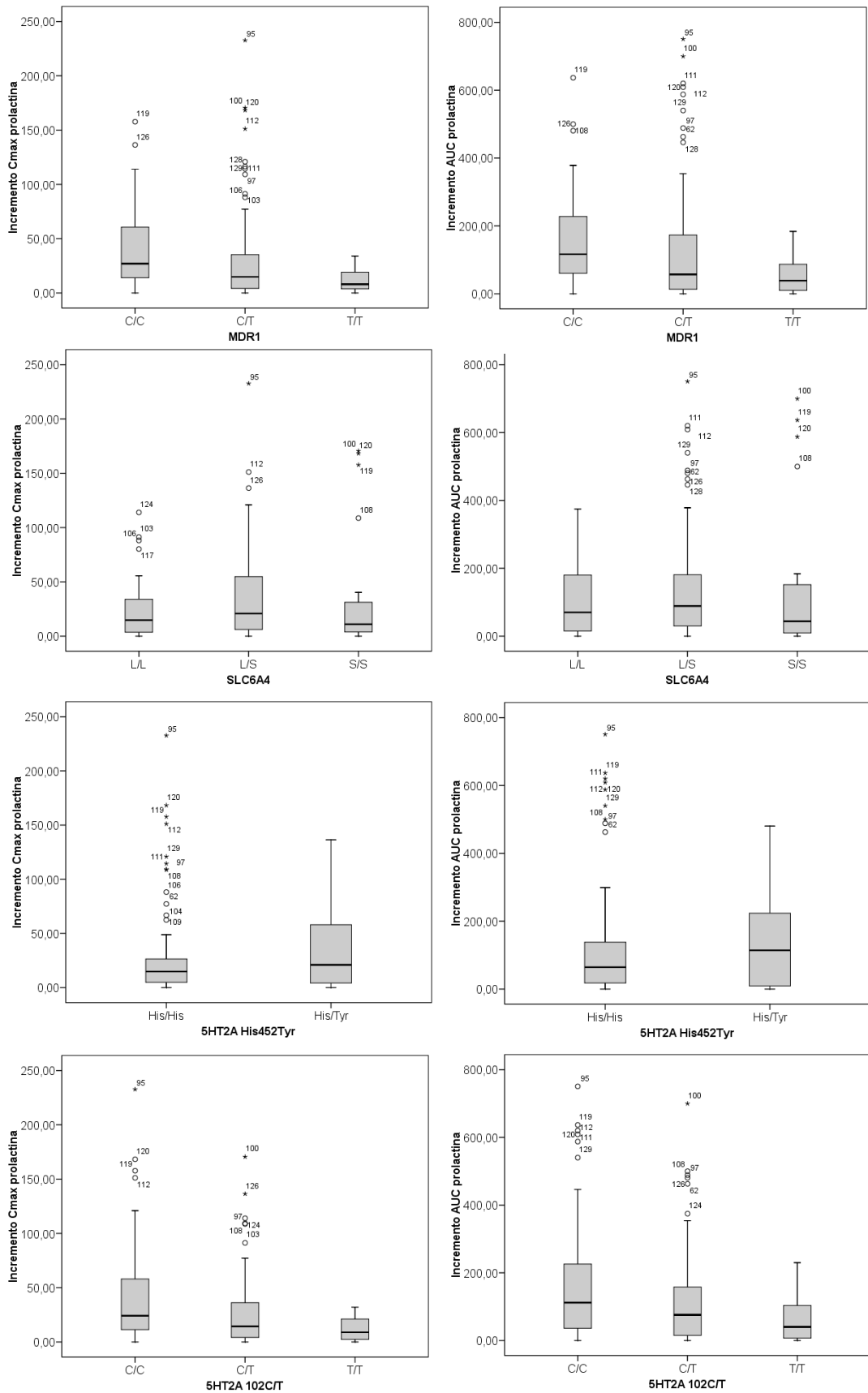
SECRECCIÓN DE PROLACTINA EN LOS GENOTIPOS DE LAS ENZIMAS CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8 Y CYP2C9.



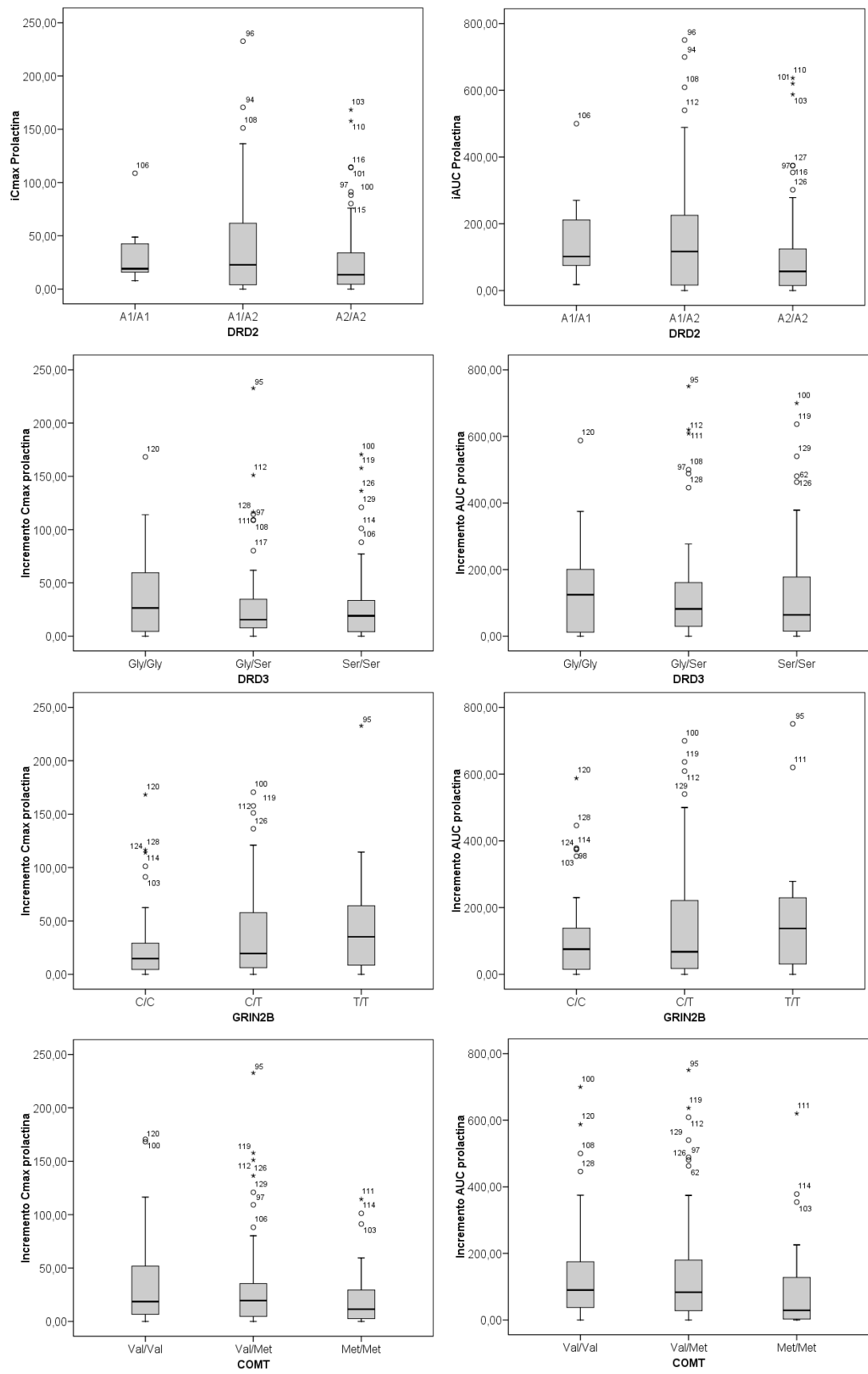
SECRECCIÓN DE PROLACTINA EN LOS GENOTIPOS DE LAS ENZIMAS CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 Y UGT1A1.



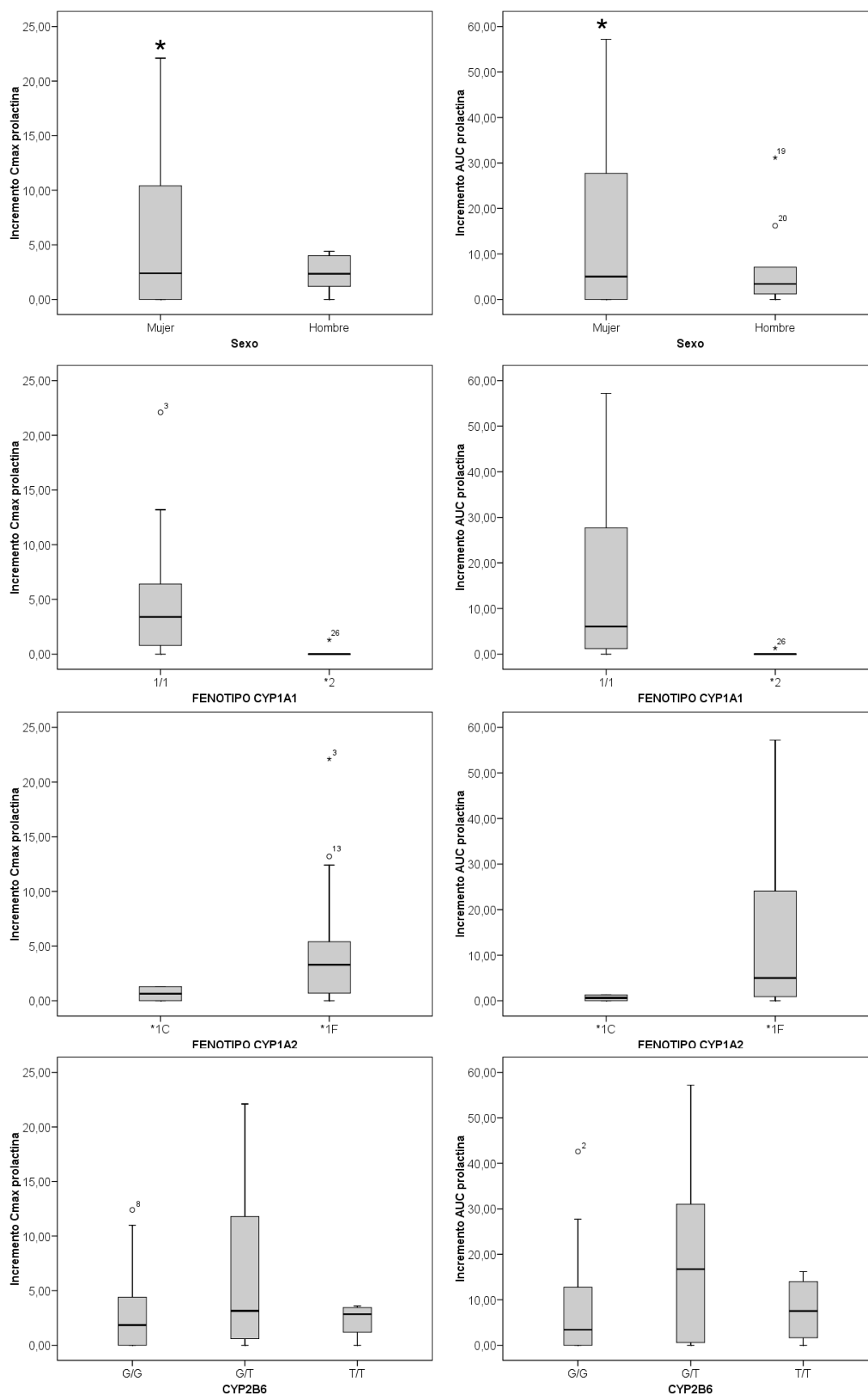
SECRECCIÓN DE PROLACTINA EN LOS GENOTIPOS DE LOS TRANSPORTADORES MDR1 Y SLC6A4 Y DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 2A.



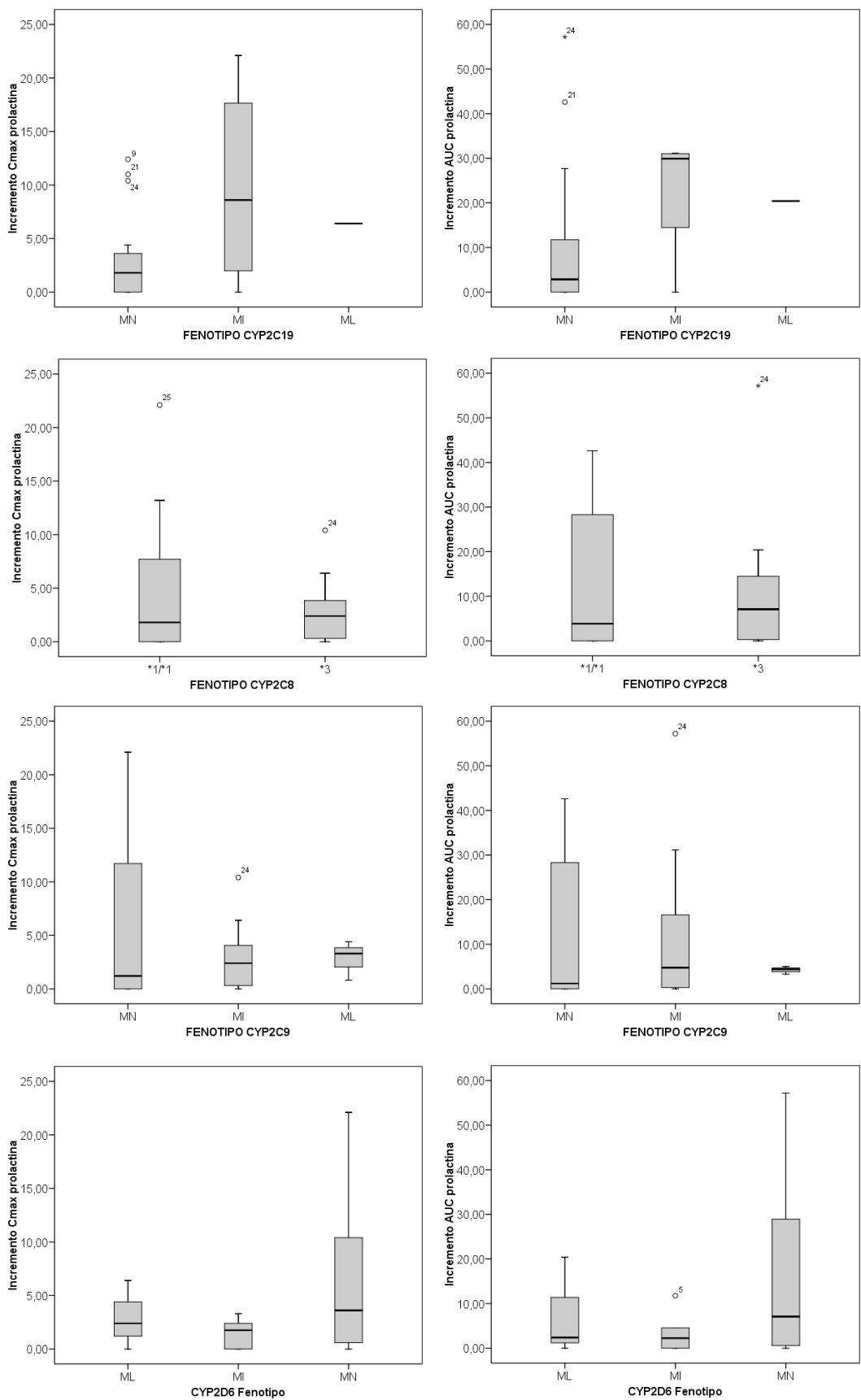
SECRECCIÓN DE PROLACTINA EN LOS GENOTIPOS DE LOS RECPTORES D2 Y D3 DE DOPAMINA, GRIN2B Y LA ENZIMA COMT.



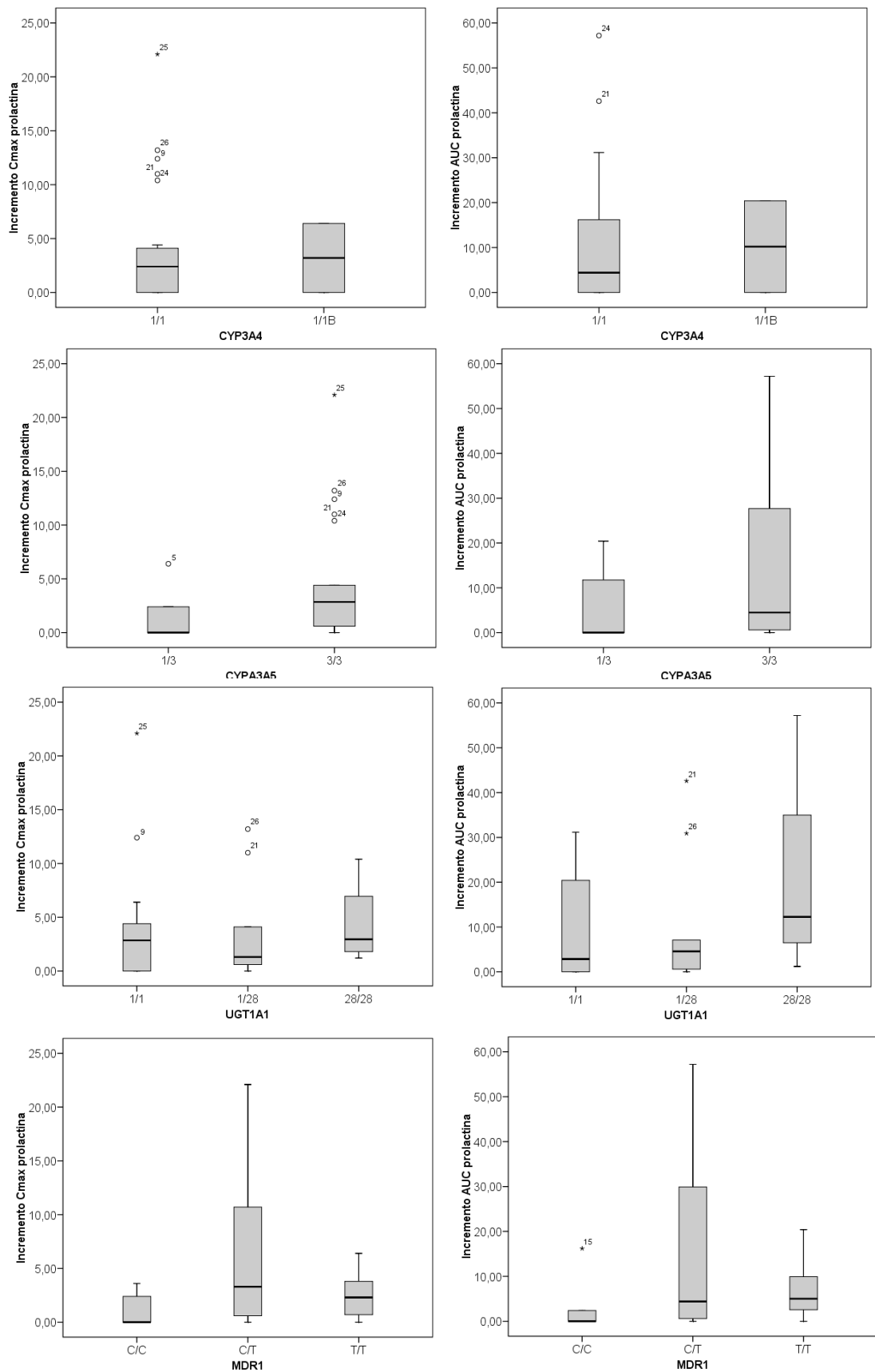
SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE QUETIAPINA EN AMBOS SEXOS Y GENOTIPOS DE LAS ENZIMAS CYP1A1, CYP1A2 Y CYP2B6. * indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



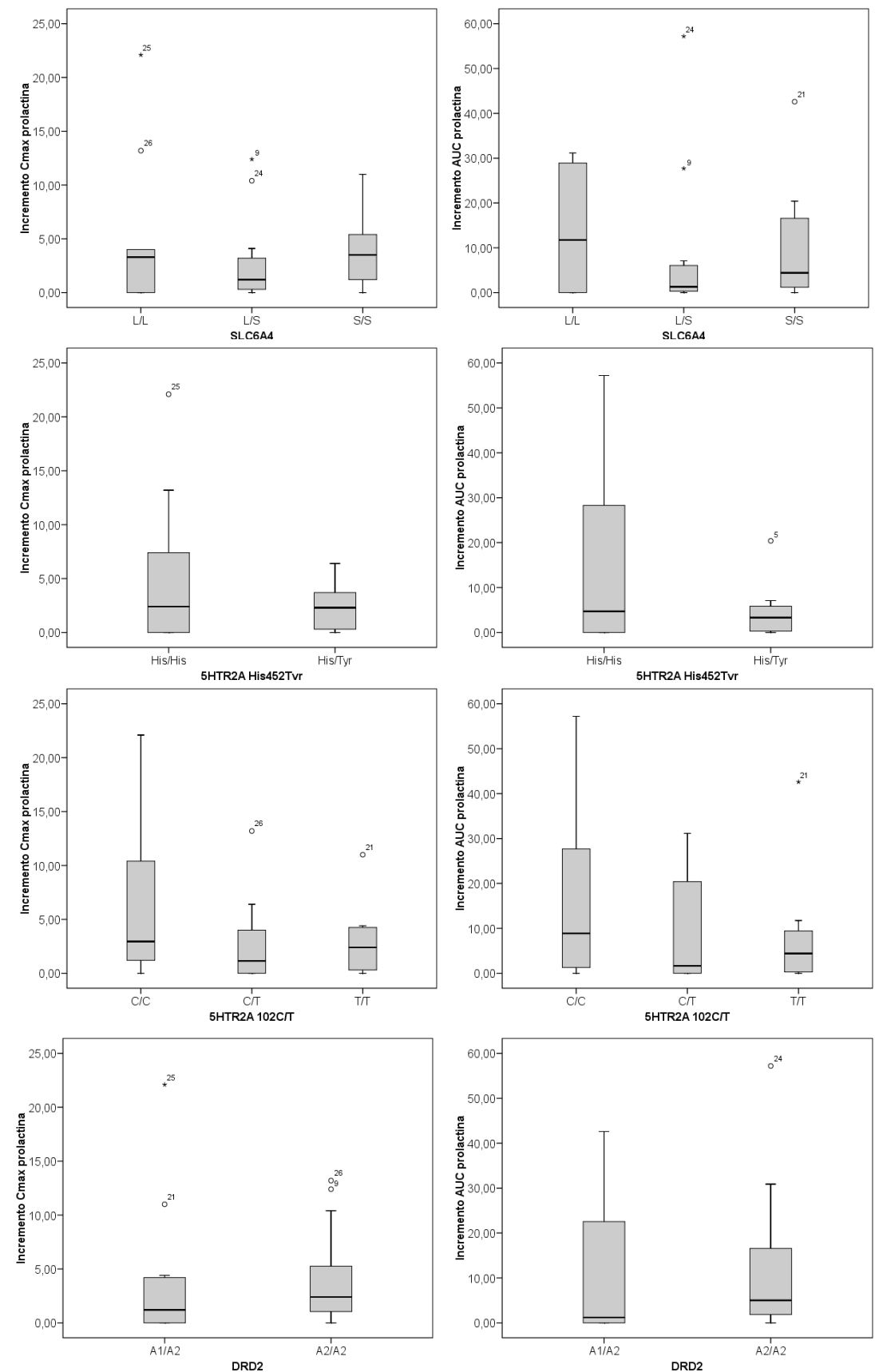
SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE QUETIAPINA EN LOS GENOTIPOS DE LAS ENZIMAS CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9 Y CYP2D6.



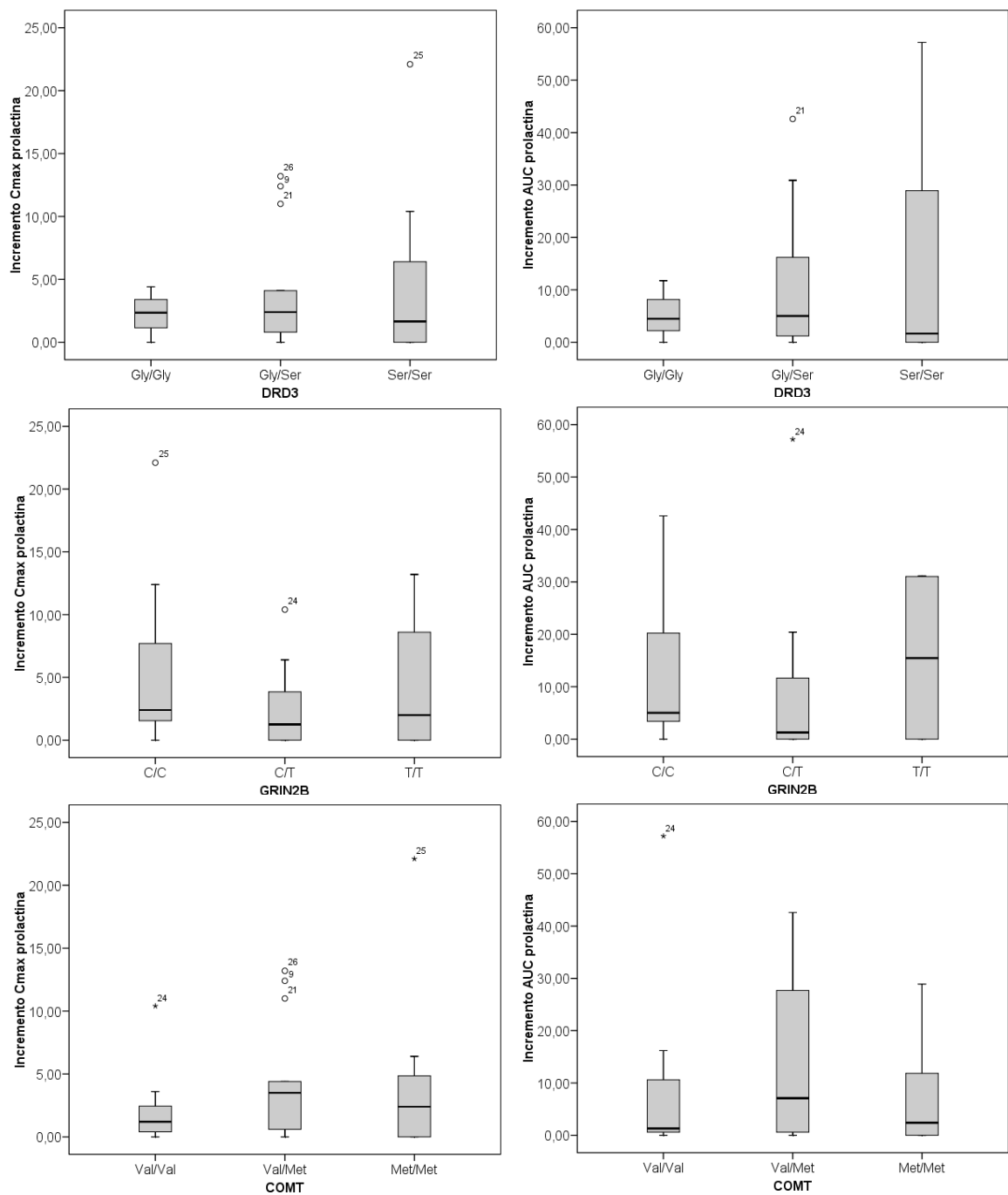
SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE QUETIAPINA EN LOS GENOTIPOS DE LAS ENZIMAS CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1 Y MDR1.



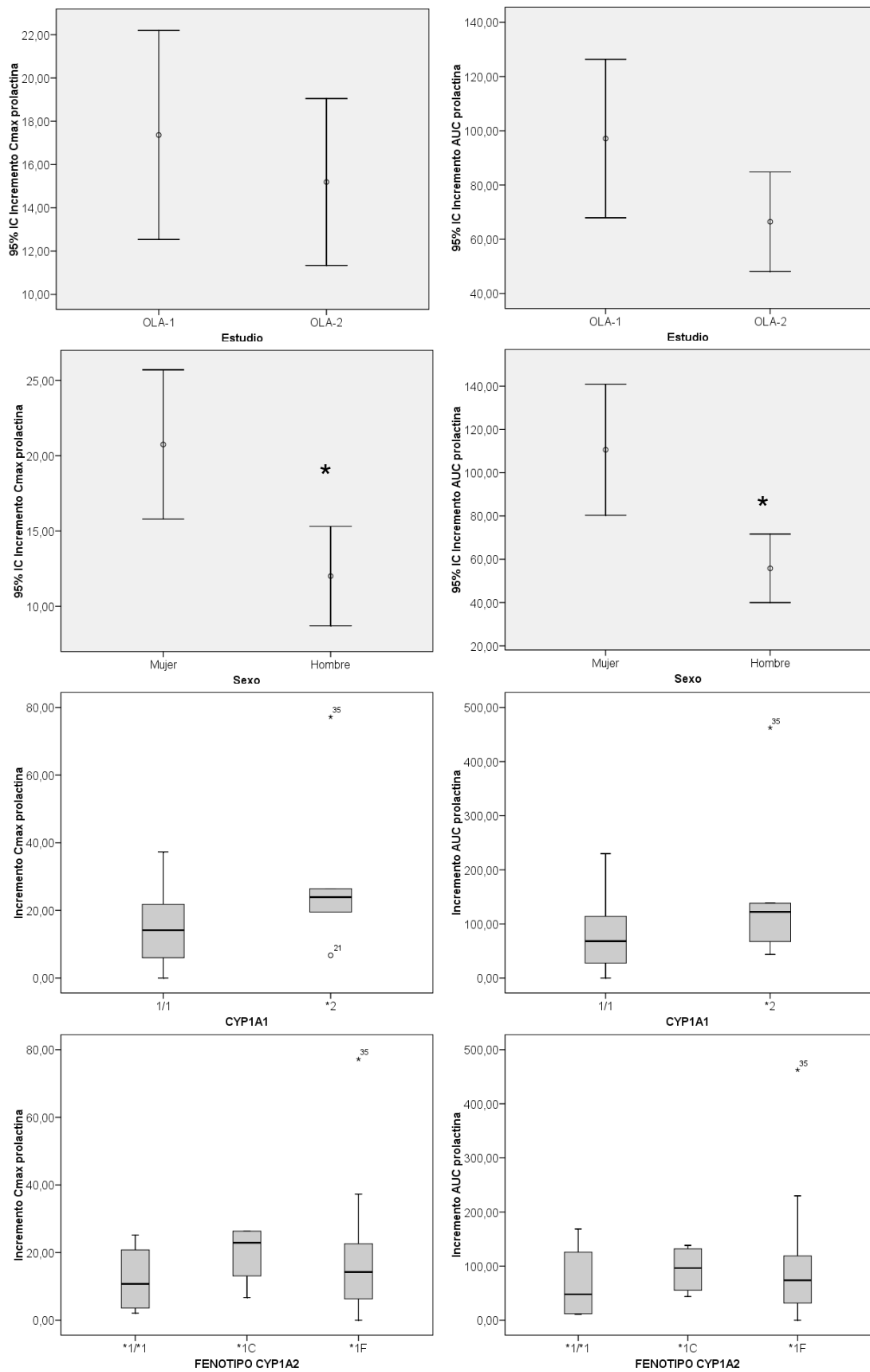
SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE QUETIAPINA EN LOS GENOTIPOS DEL RECEPTOR DE SEROTONINA, RECEPTOR DE SEROTONINA 2A Y D2 DE DOPAMINA.



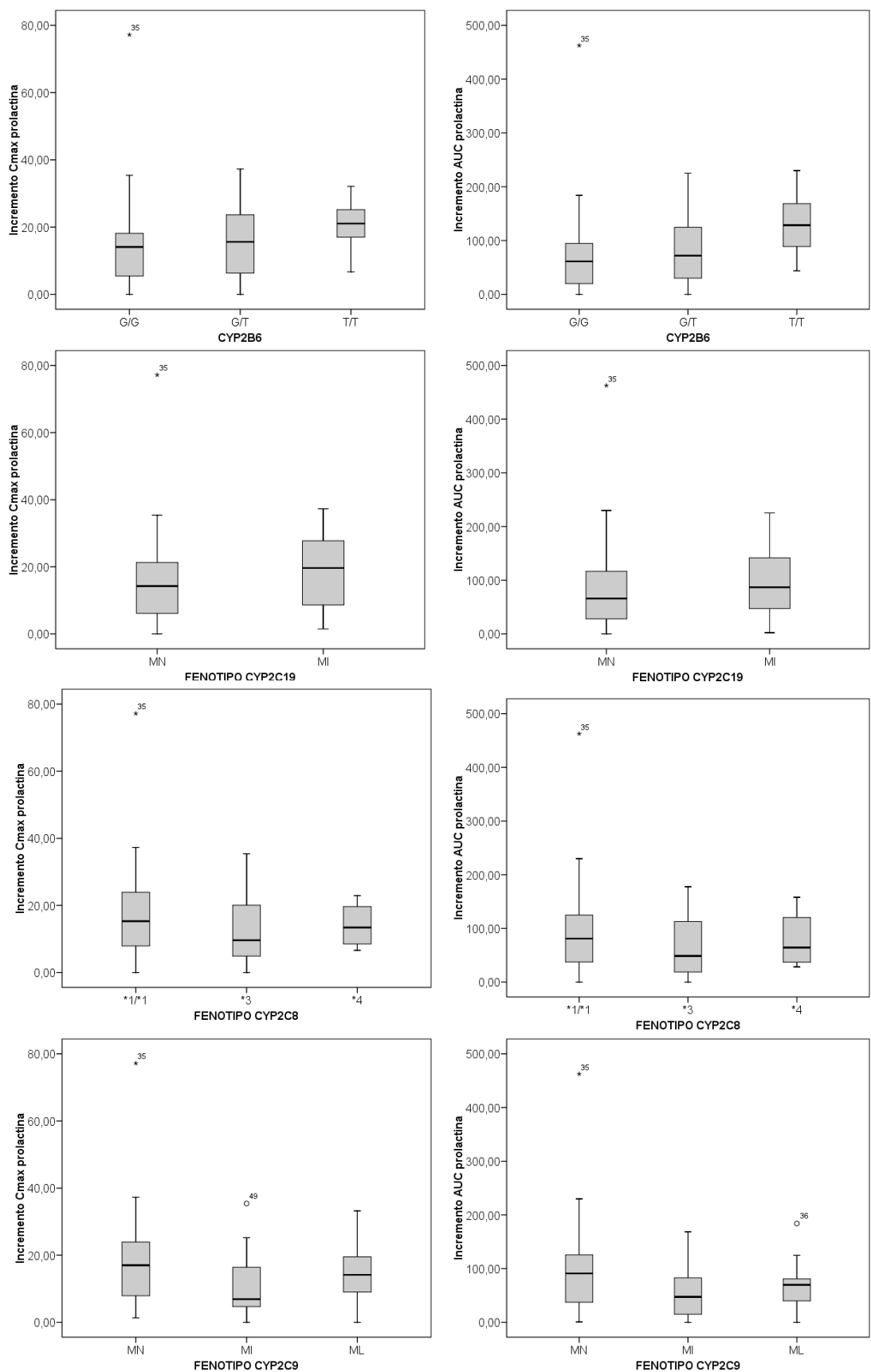
SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE QUETIAPINA EN LOS GENOTIPOS DEL RECEPTOR D3 DE DOPAMINA, GRIN2B Y LA ENZIMA COMT.



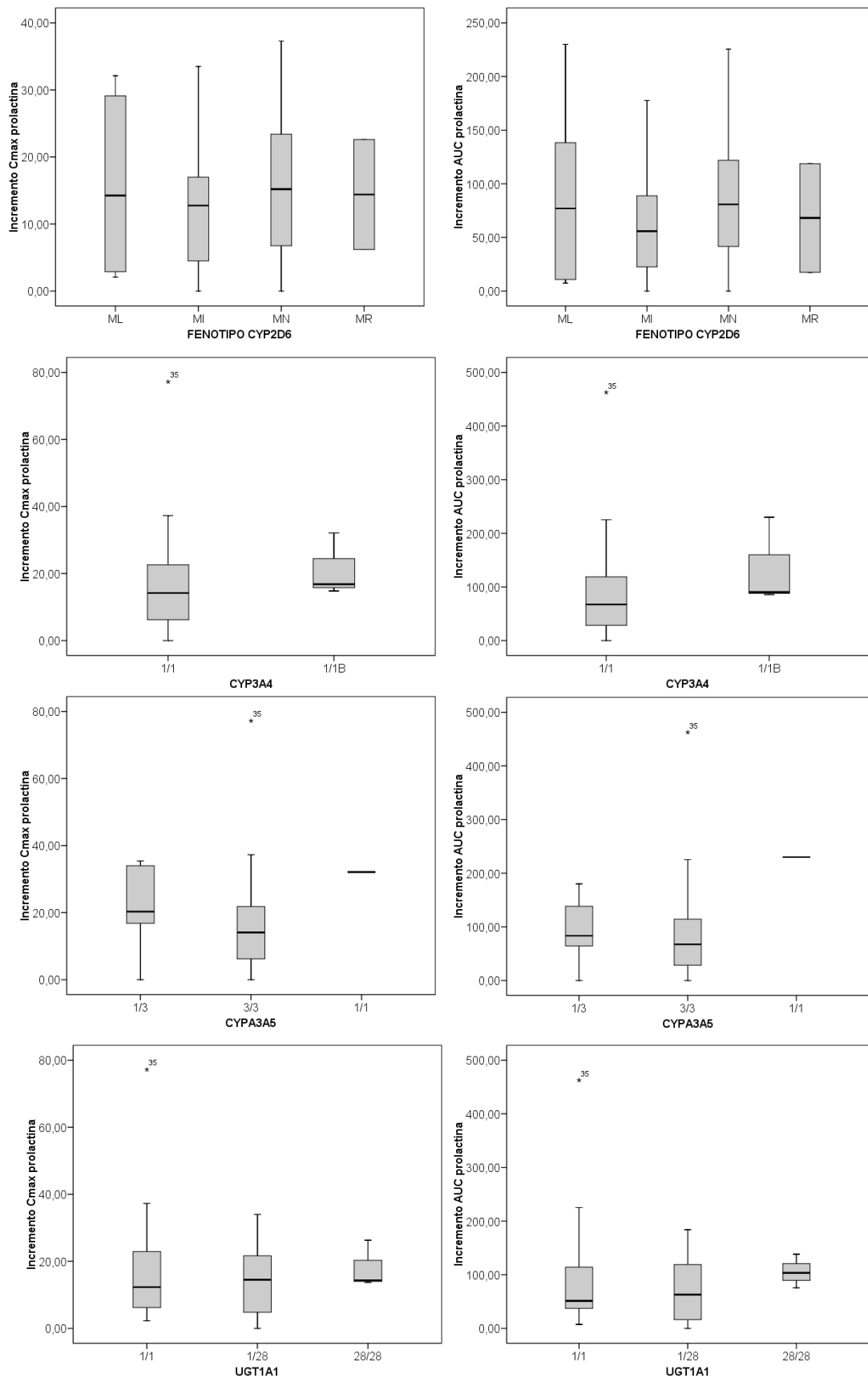
SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE OLANZAPINA EN AMBOS ESTUDIOS, SEXOS Y GENOTIPOS DE LAS ENZIMAS CYP1A1 Y CYP1A2.



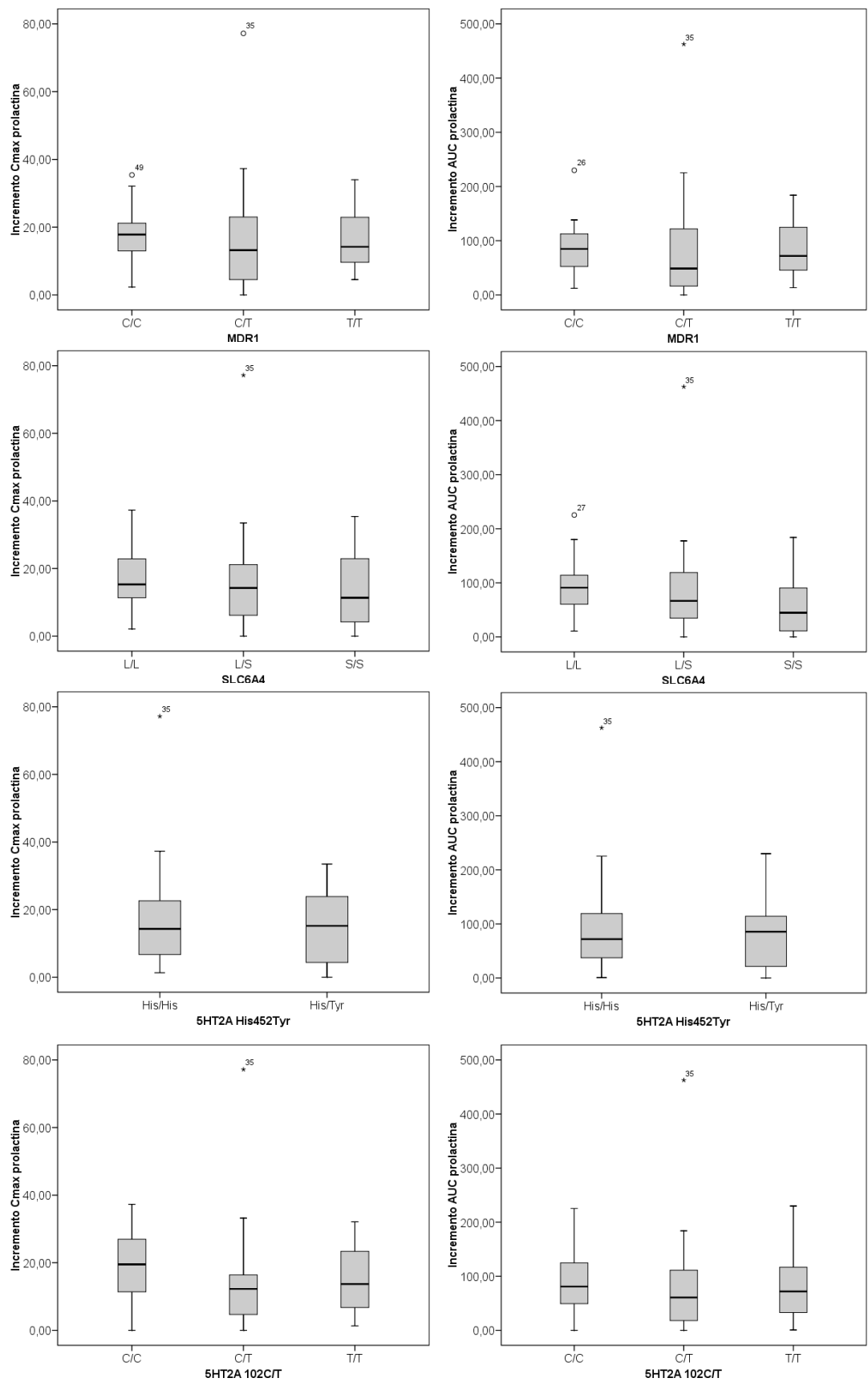
SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE OLANZAPINA EN LOS GENOTIPOS DE LAS ENZIMAS CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8 Y CYP2C9.



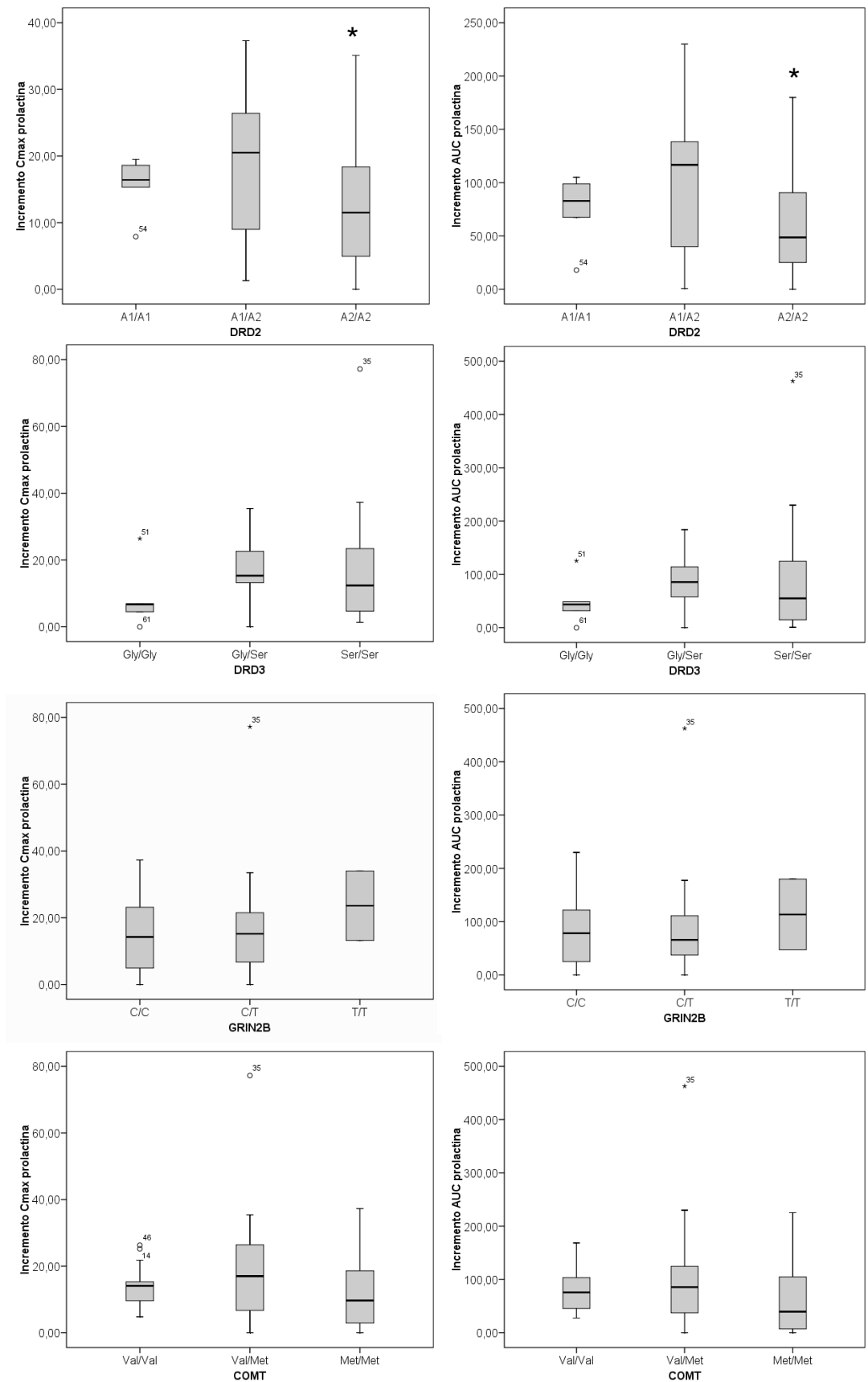
SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE OLANZAPINA EN LOS GENOTIPOS DE LAS ENZIMAS CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 Y UGT1A1.



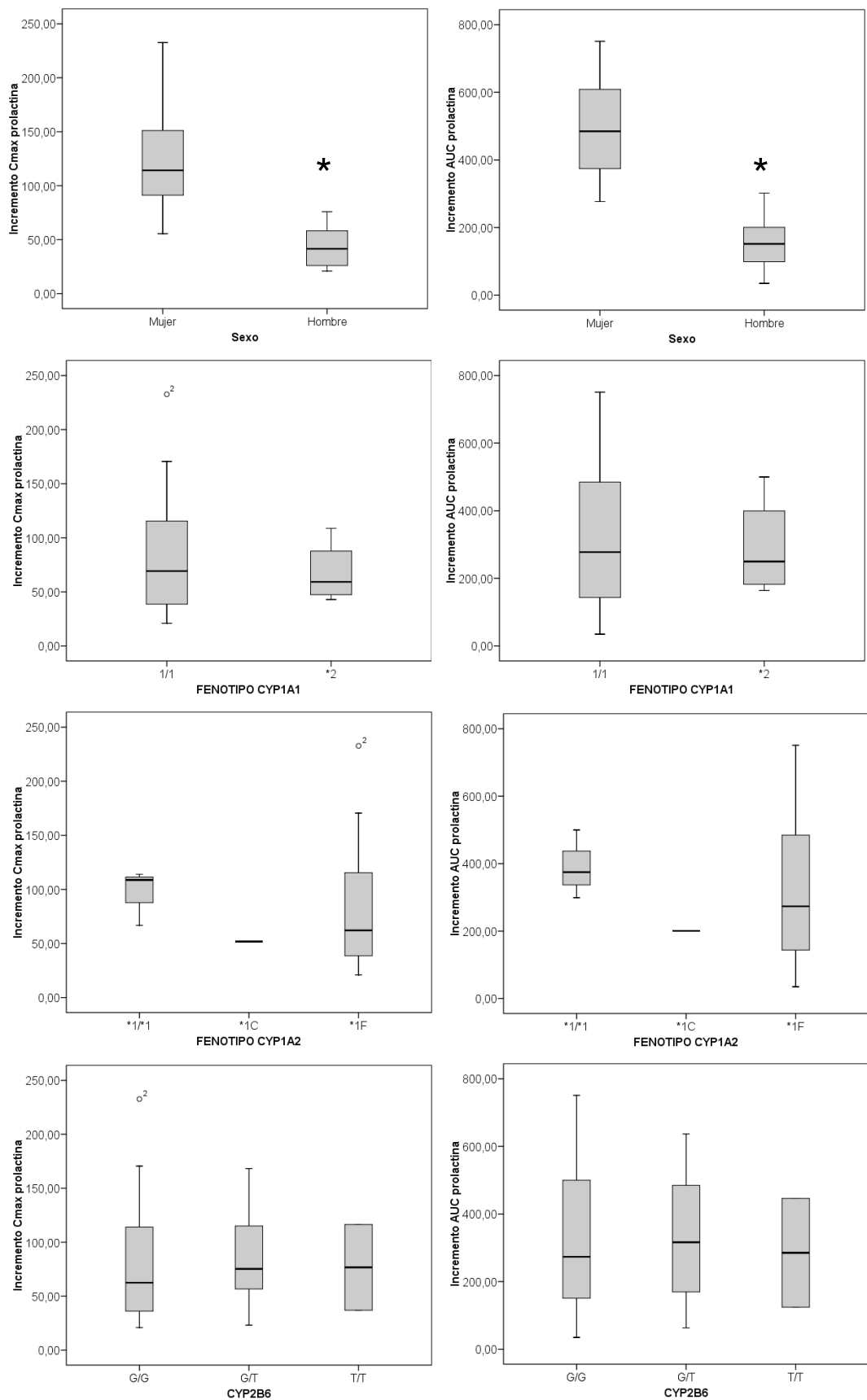
SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE OLANZAPINA EN LOS GENOTIPOS DE LOS TRANSPORTADORES MDR1, SLC6A4 Y RECEPTOR 2A DE SEROTONINA.



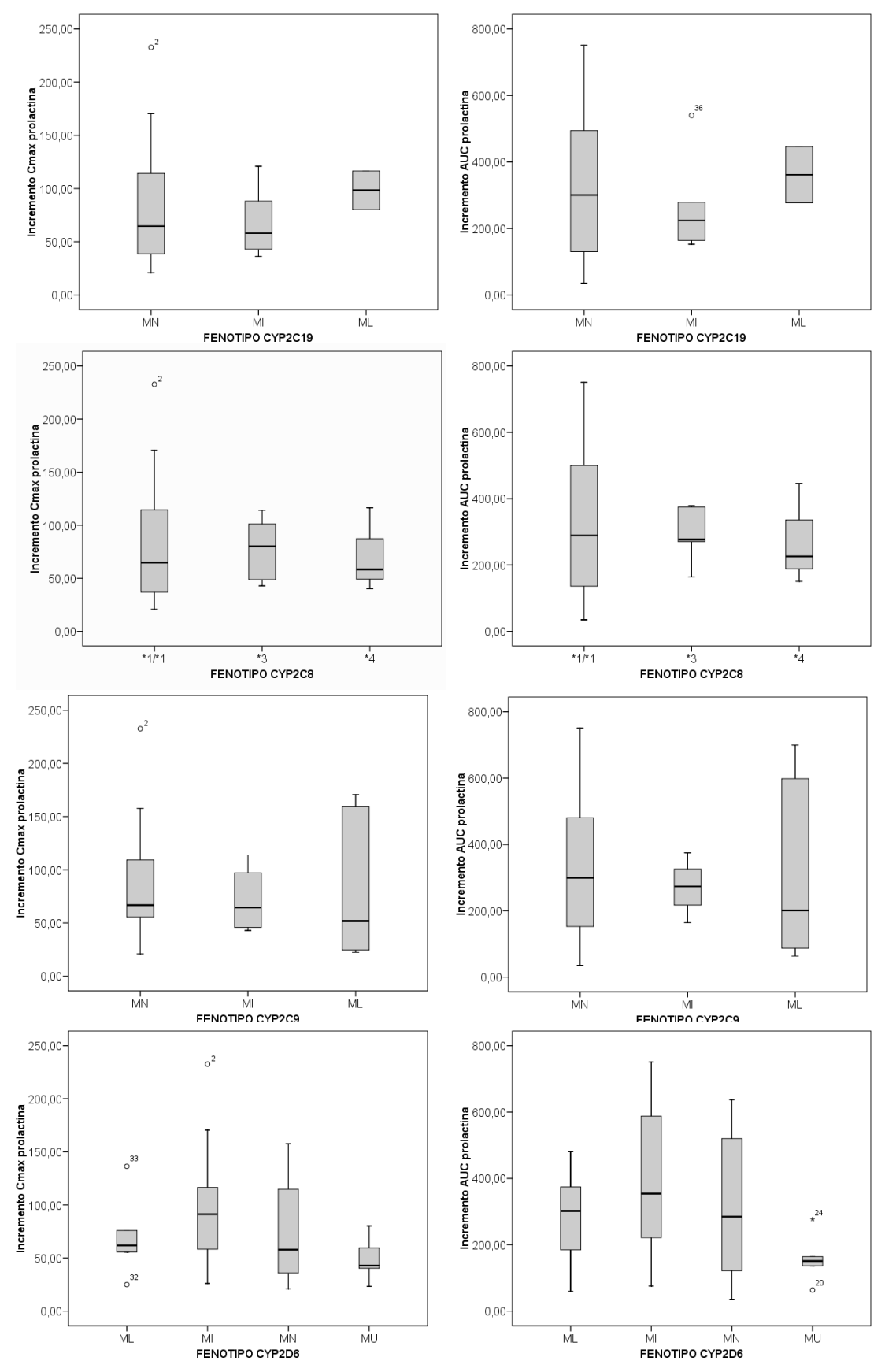
SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE OLANZAPINA EN LOS GENOTIPOS DE LOS RECEPTORES D2 Y D3 DE DOPAMINA, GRIN2B Y LA ENZIMA COMT.



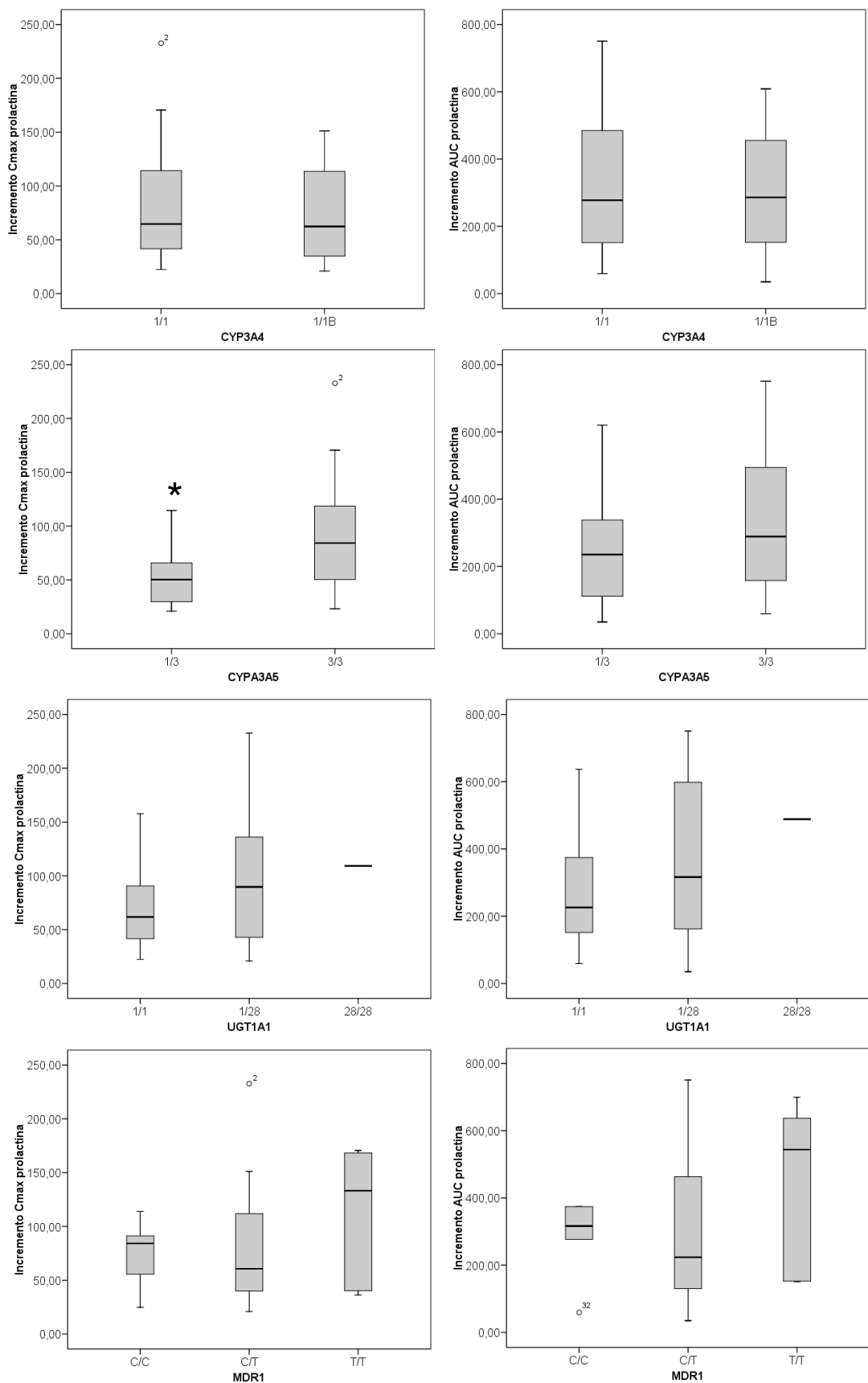
SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE RISPERIDONA EN AMBOS SEXOS Y LOS GENOTIPOS DE LAS ENZIMAS CYP1A1, CYP1A2 Y CYP2B6.



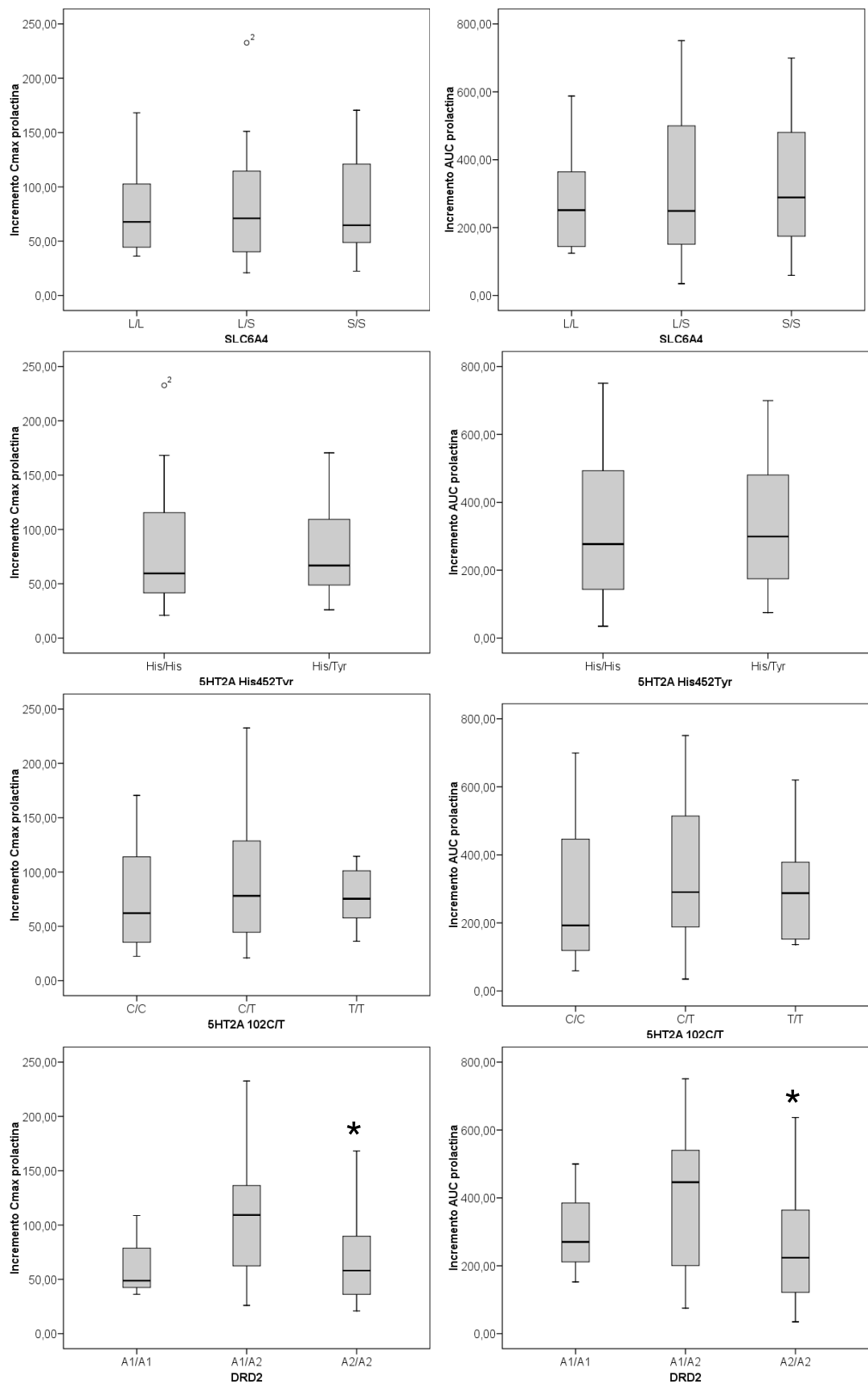
SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE RISPERIDONA EN LOS GENOTIPOS DE LAS ENZIMAS CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9 Y CYP2D6.



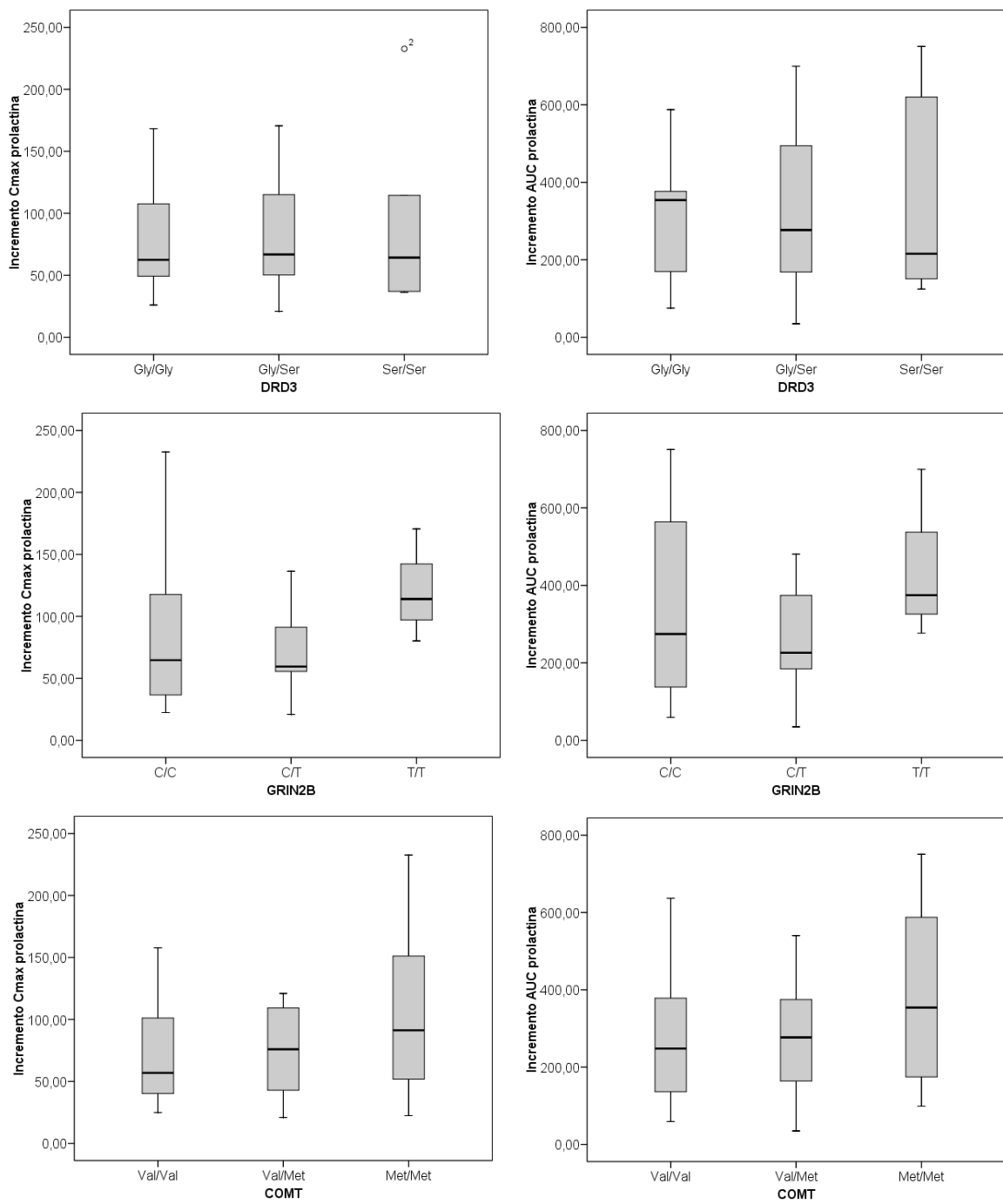
SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE RISPERIDONA EN LOS GENOTIPOS DE LAS ENZIMAS CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1 Y MDR1.



SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE RISPERIDONA EN LOS GENOTIPOS DEL TRANSPORTADOR Y RECEPTOR 2A DE SEROTONINAY DEL RECEPTOR D2 DE DOPAMINA.

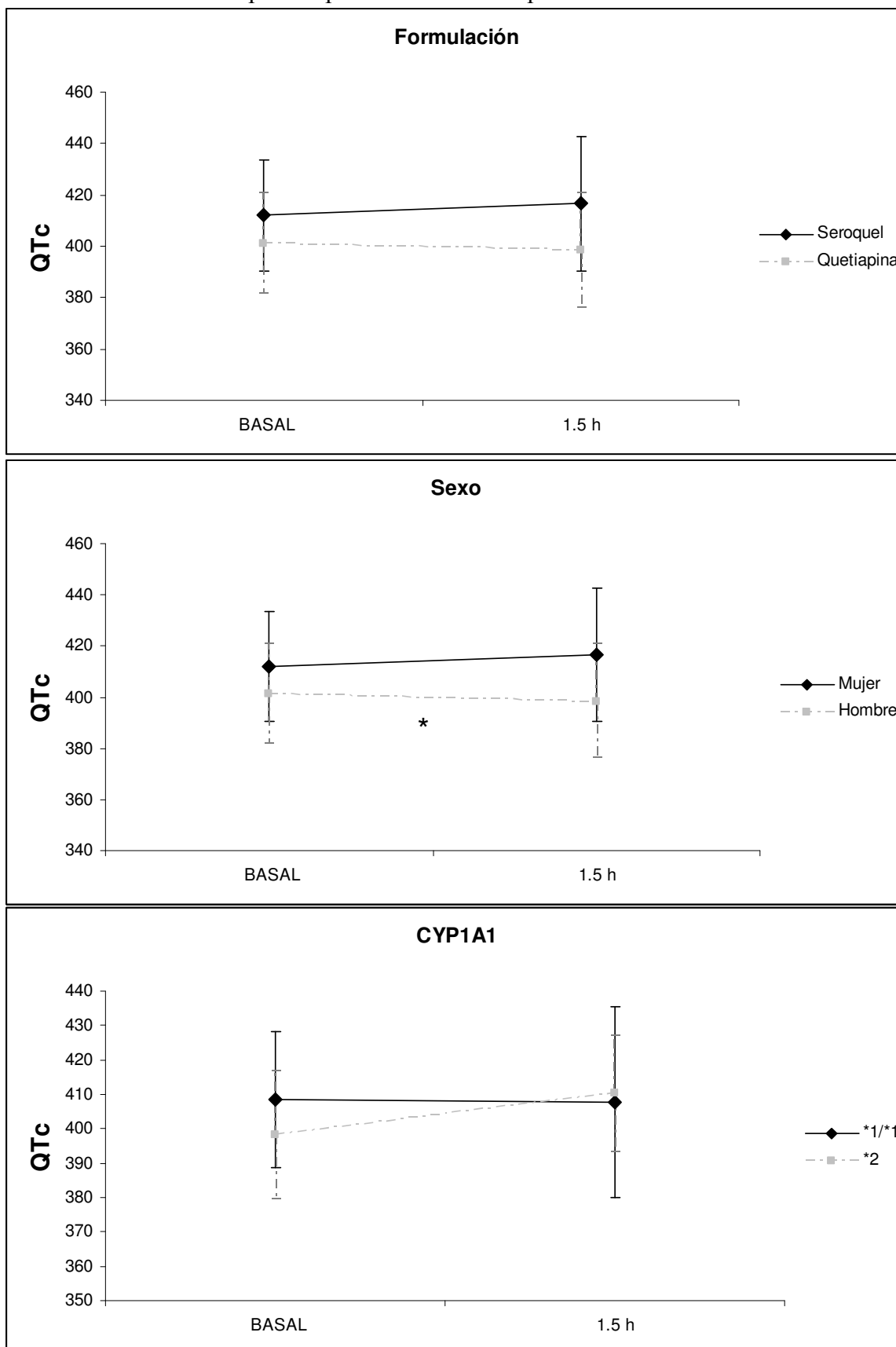


SECRECCIÓN DE PROLACTINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE RISPERIDONA EN LOS GENOTIPOS DEL RECEPTOR D3 DE DOPAMINA, DEL RECEPTOR GRIN2B Y DE LA ENZIMA COMT.

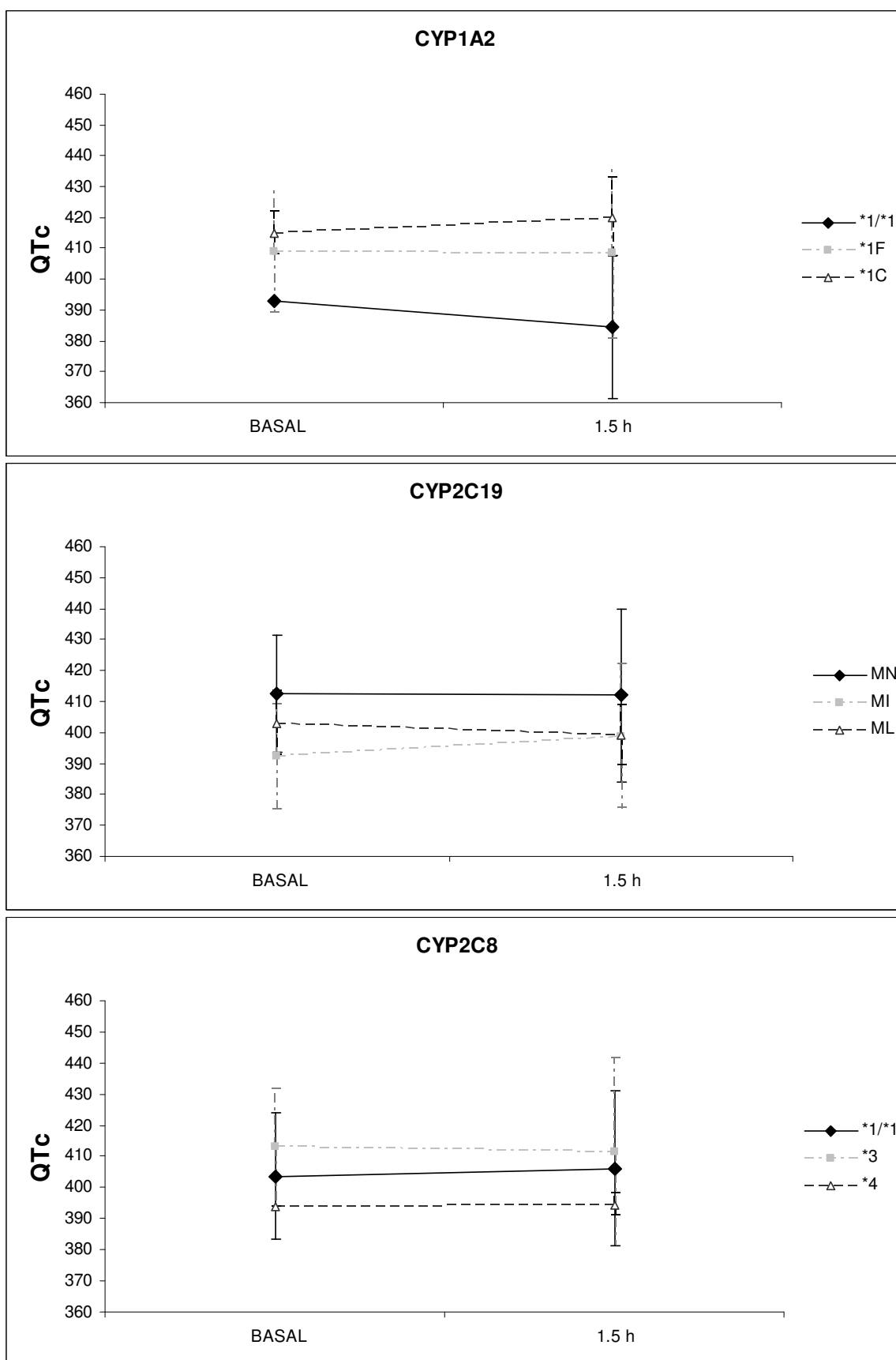


QUETIAPINA: QTc POR FÁRMACO, SEXO Y GENOTIPO CYP1A1.

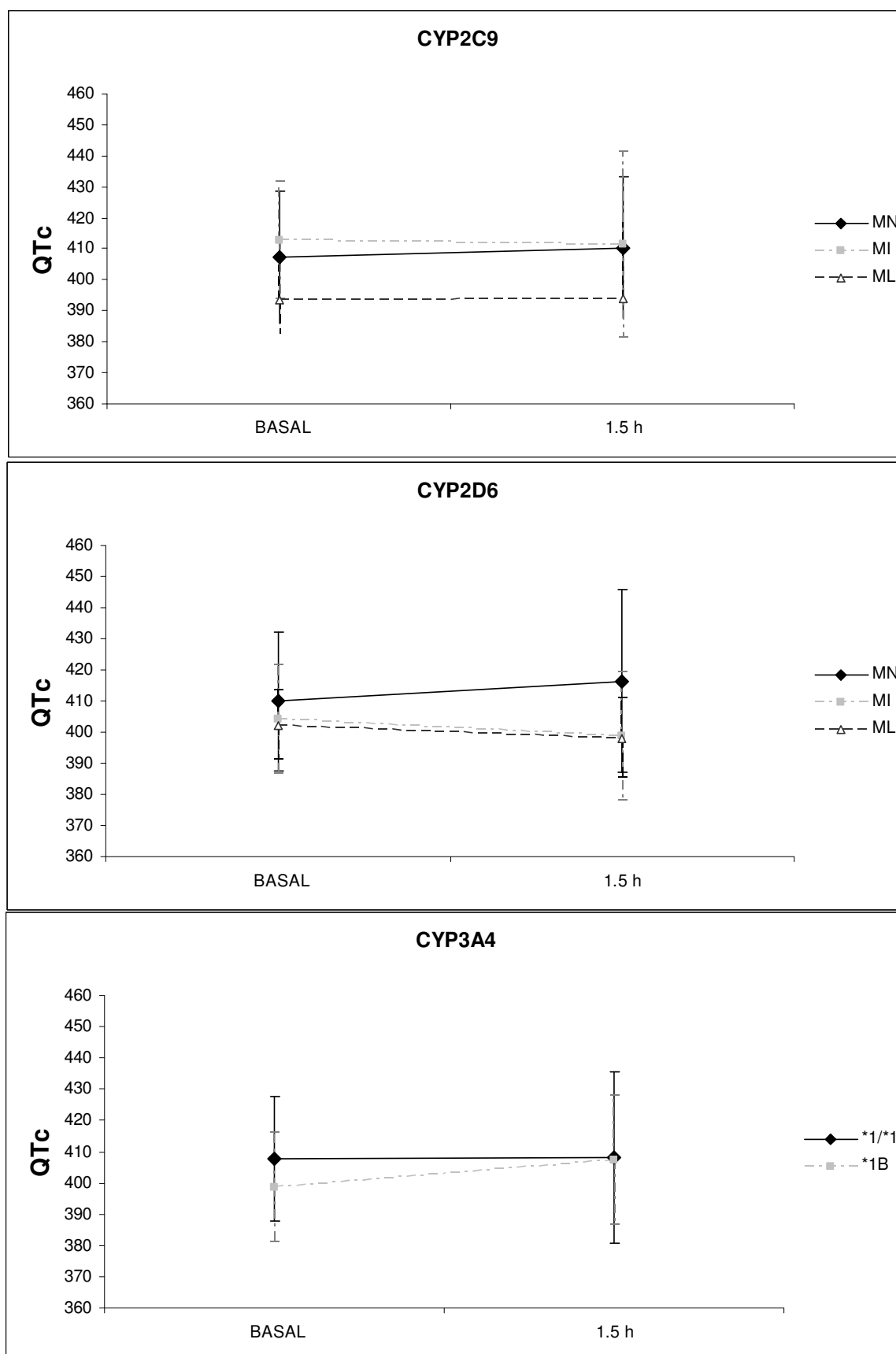
*índica $p < 0.05$ para el test t de comparación de medias



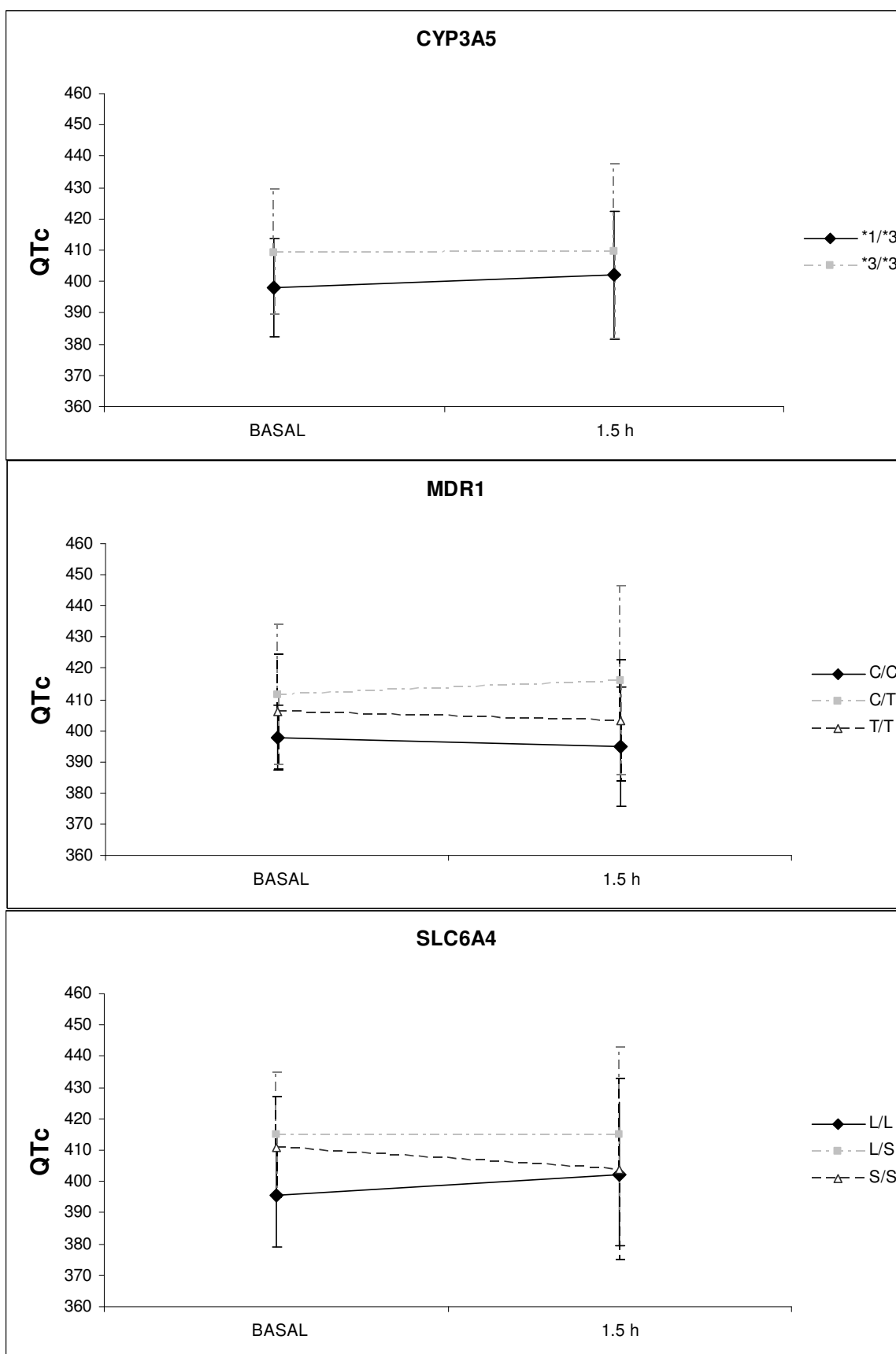
QUETIAPINA: QTc POR FENOTIPO CYP1A2, CYP2C19 Y CYP2C8.



QUETIAPINA: QTc POR FENOTIPO CYP2C9, CYP2D6 Y CYP3A4.

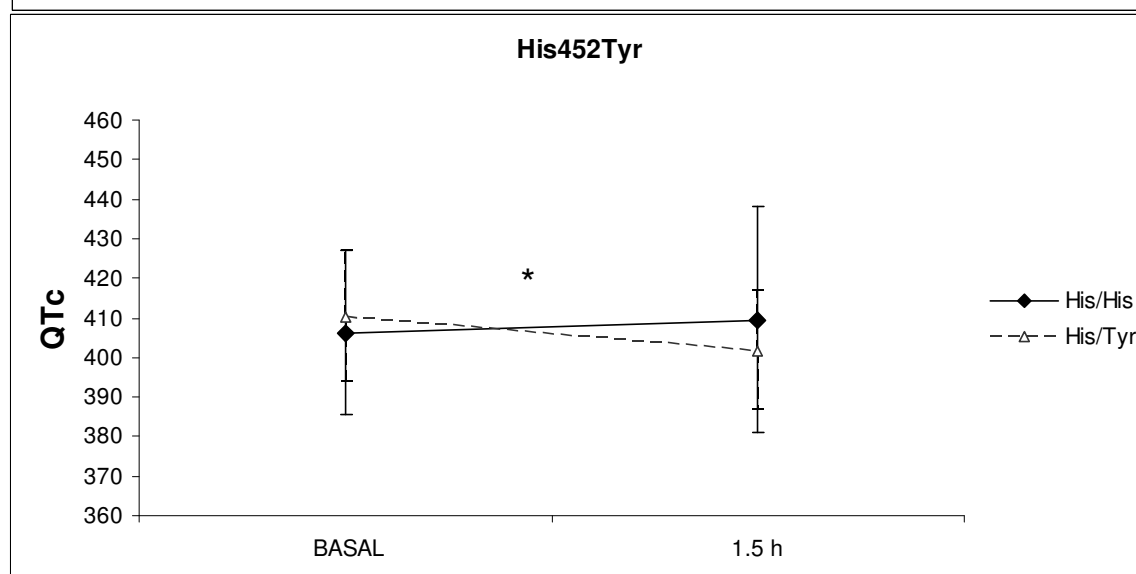
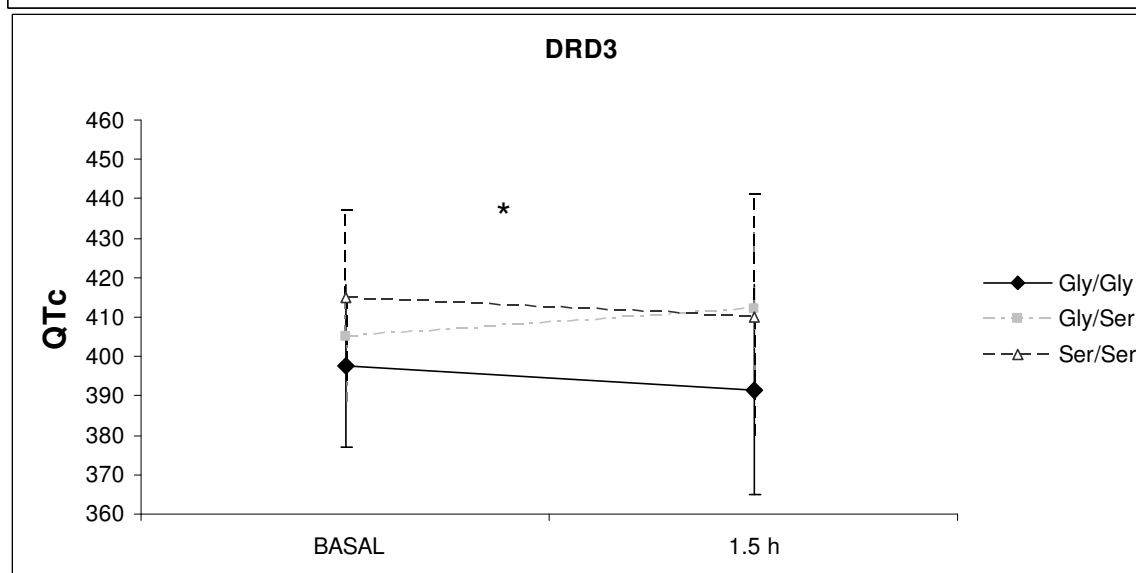
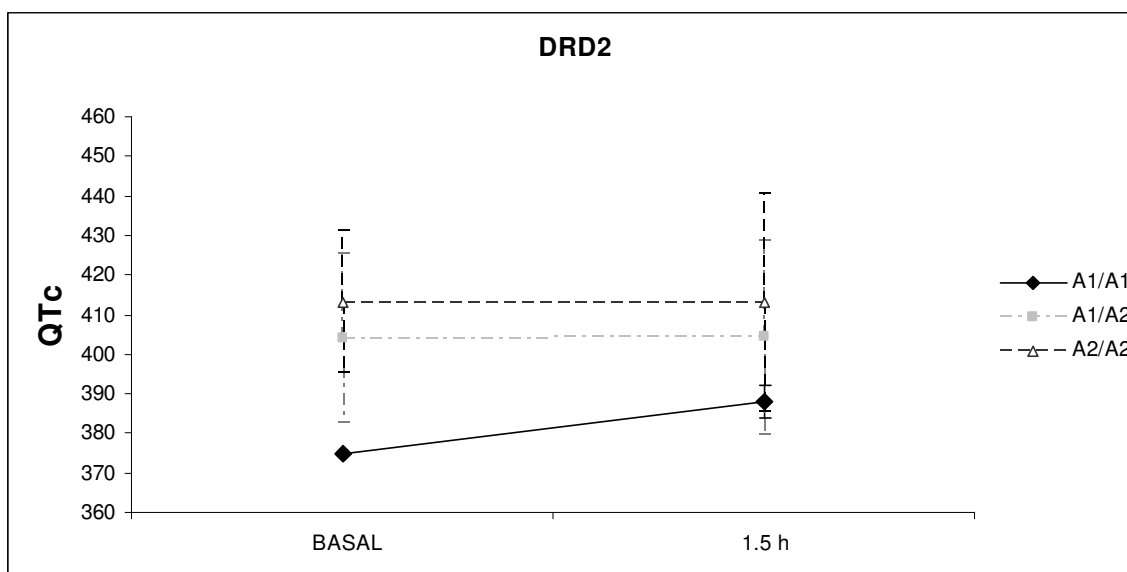


QUETIAPINA: QTc POR GENOTIPO CYP3A5, MDR1 Y SLC6A4.



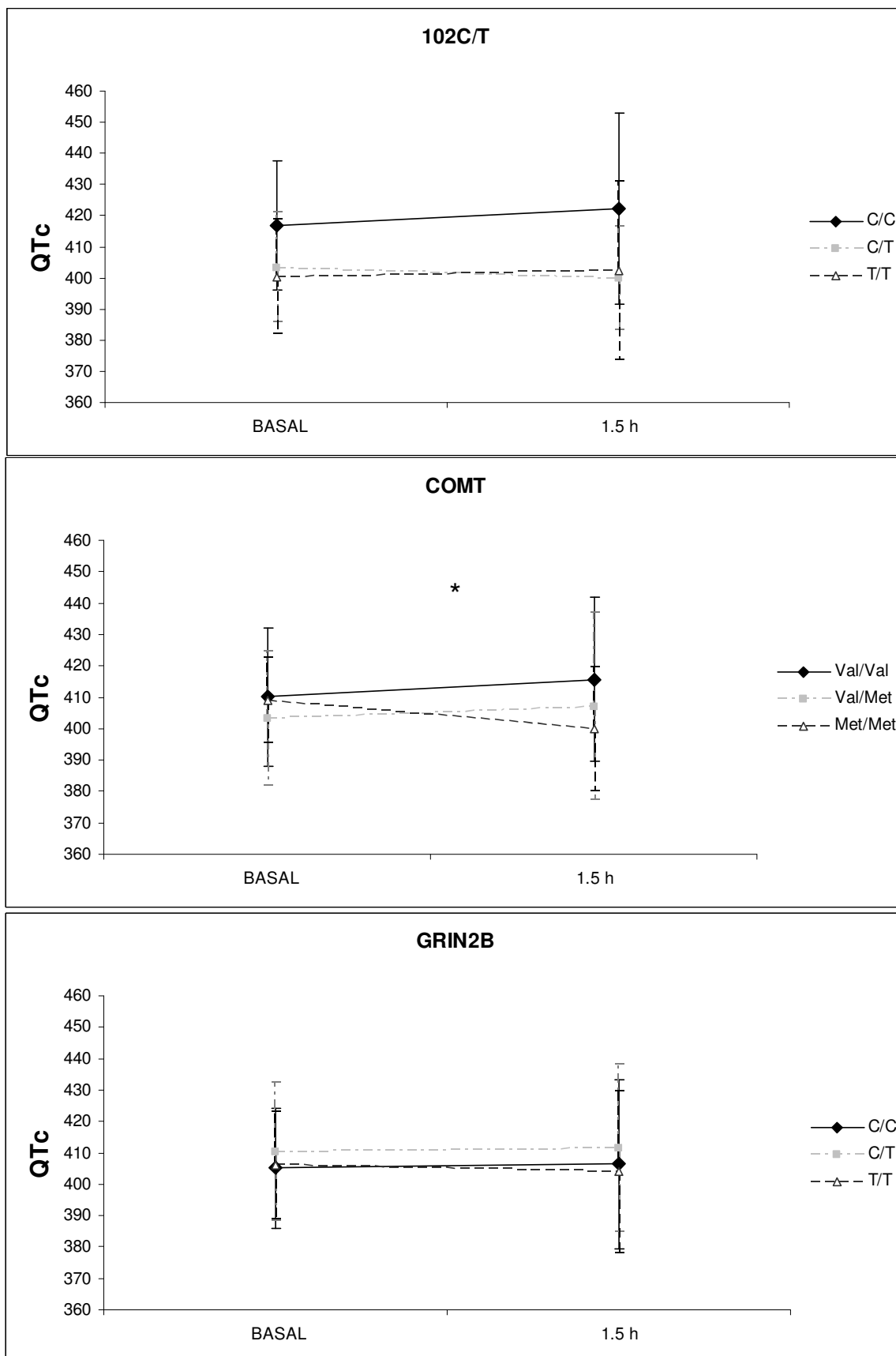
QUETIAPINA: QTc POR GENOTIPO DRD2, DRD3 Y 5HT2A (His452Tyr).

- * indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W
-

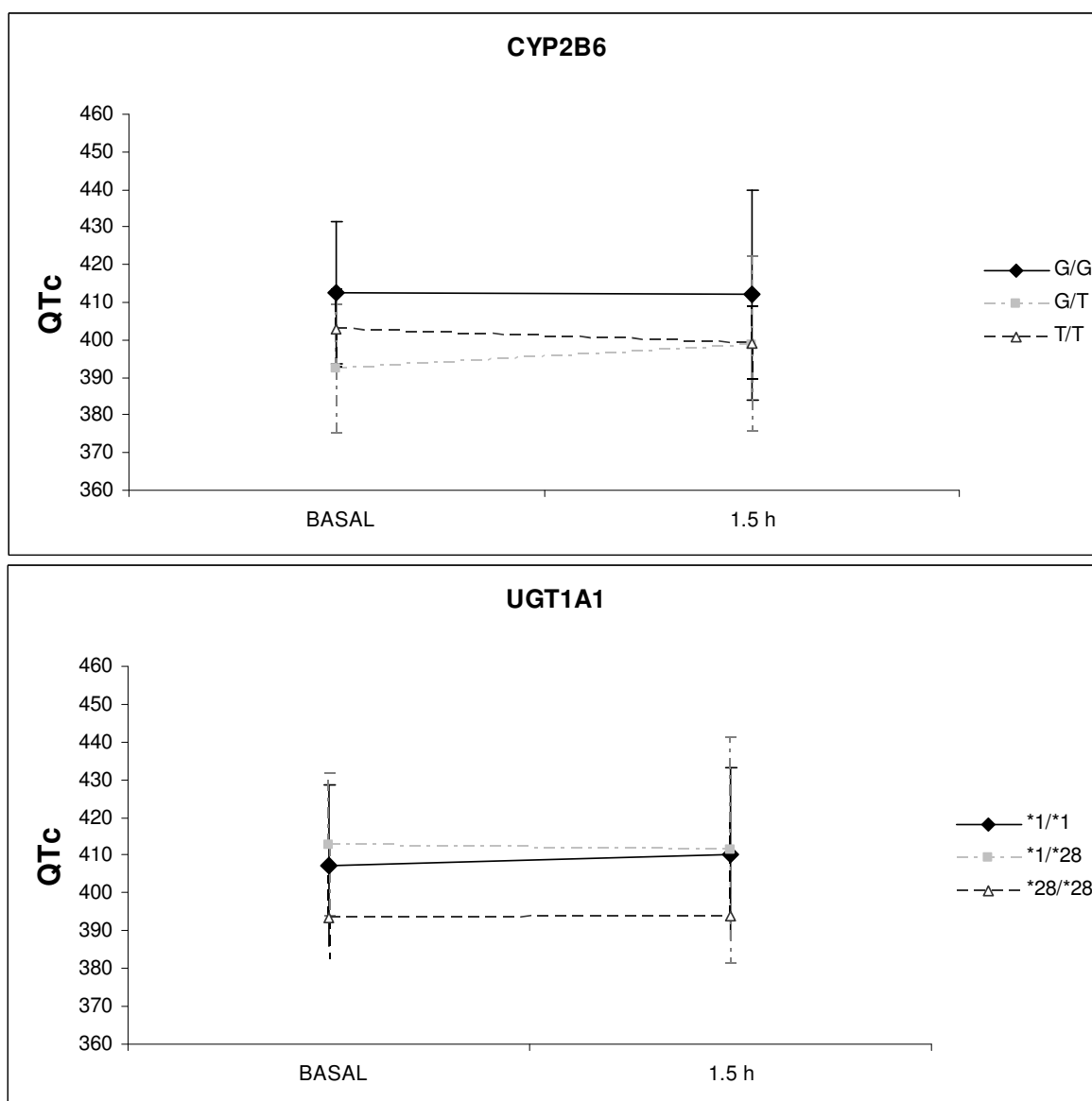


QUETIAPINA: QTc POR GENOTIPO 5HT2A (102 C/T), COMT Y GRIN2B.

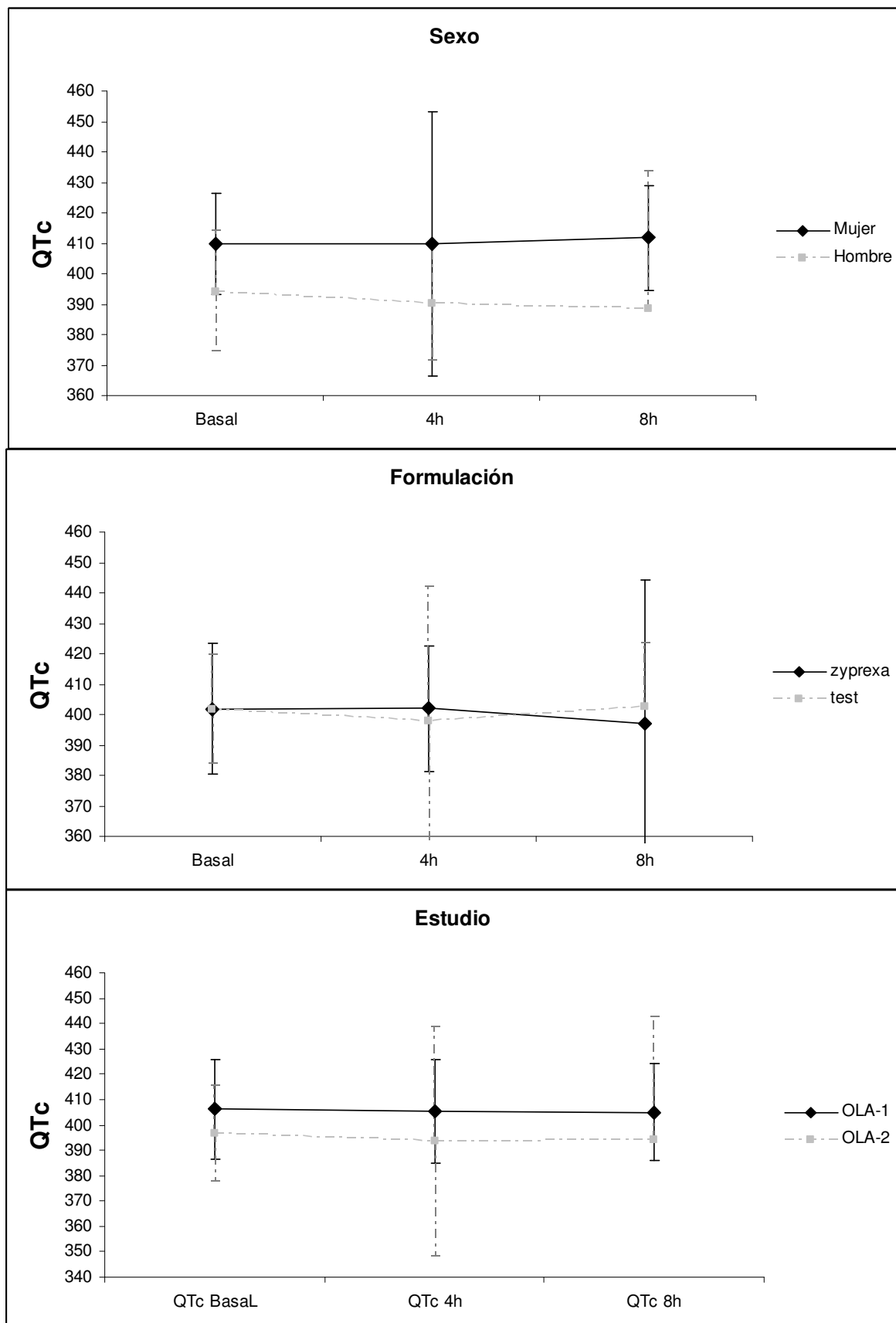
* indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



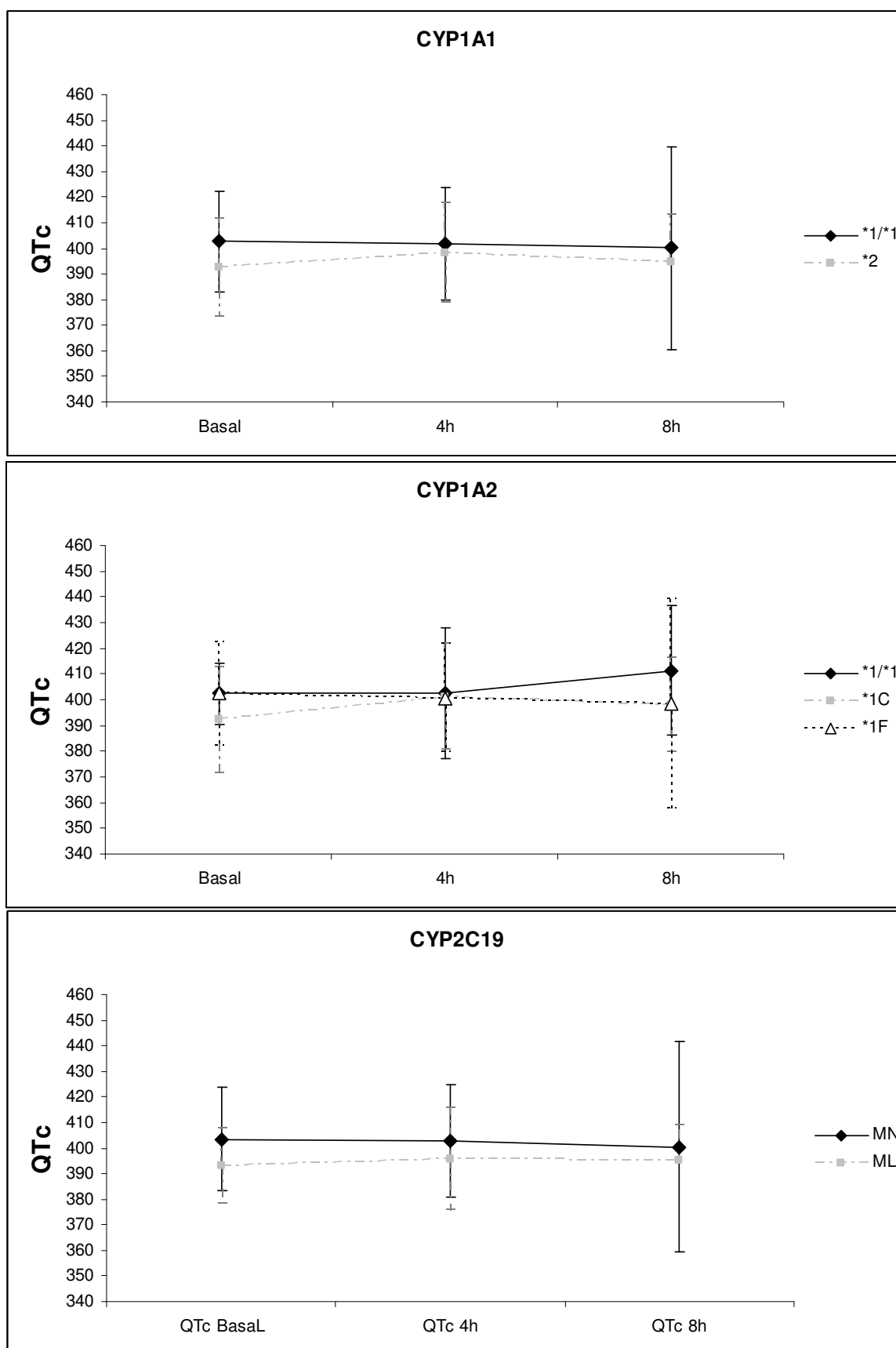
QUETIAPINA: QTc POR GENOTIPO CYP2B6 Y UGT1A1.



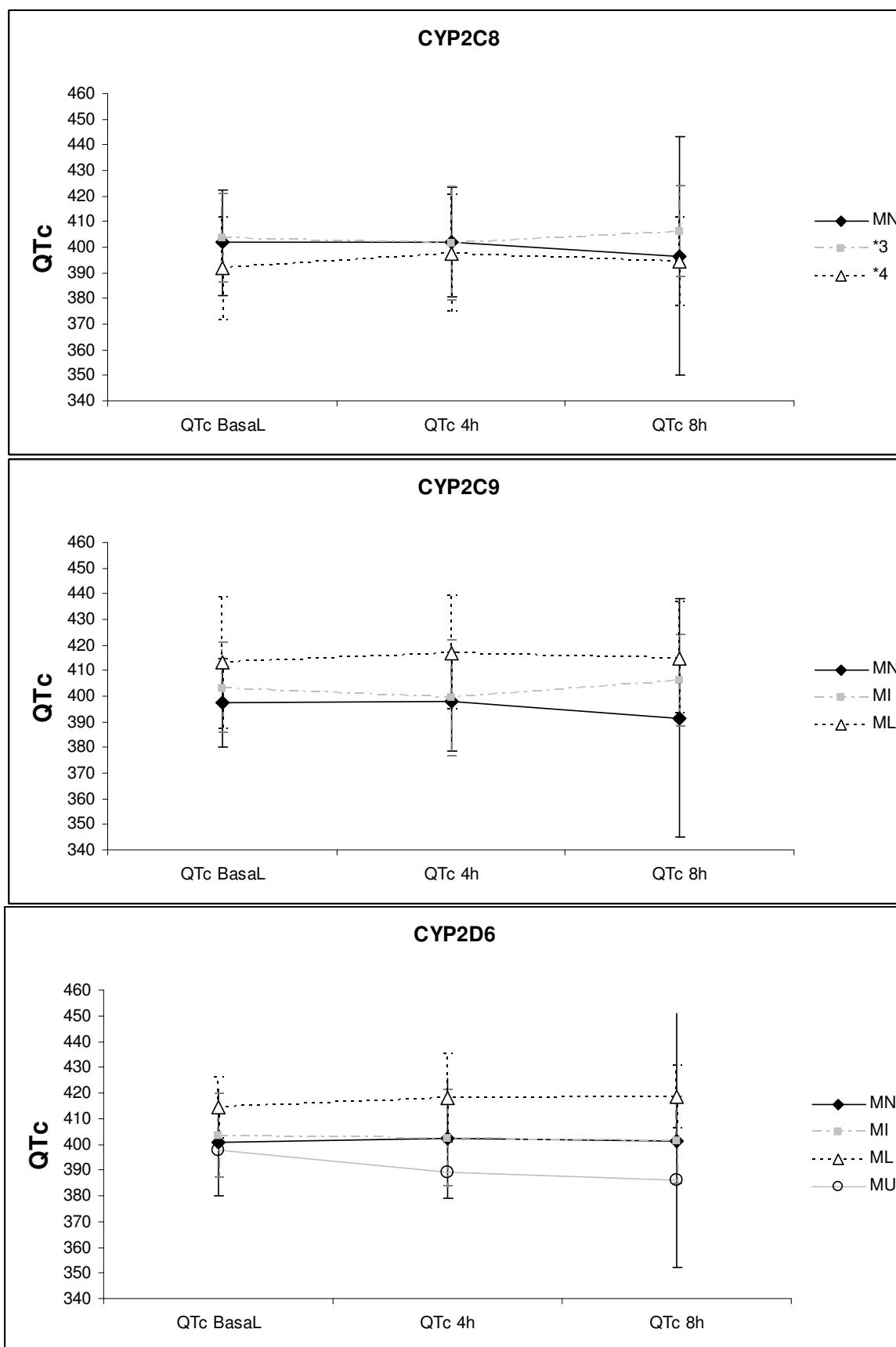
OLANZAPINA: QTc POR SEXO, FÁRMACO Y ESTUDIO.



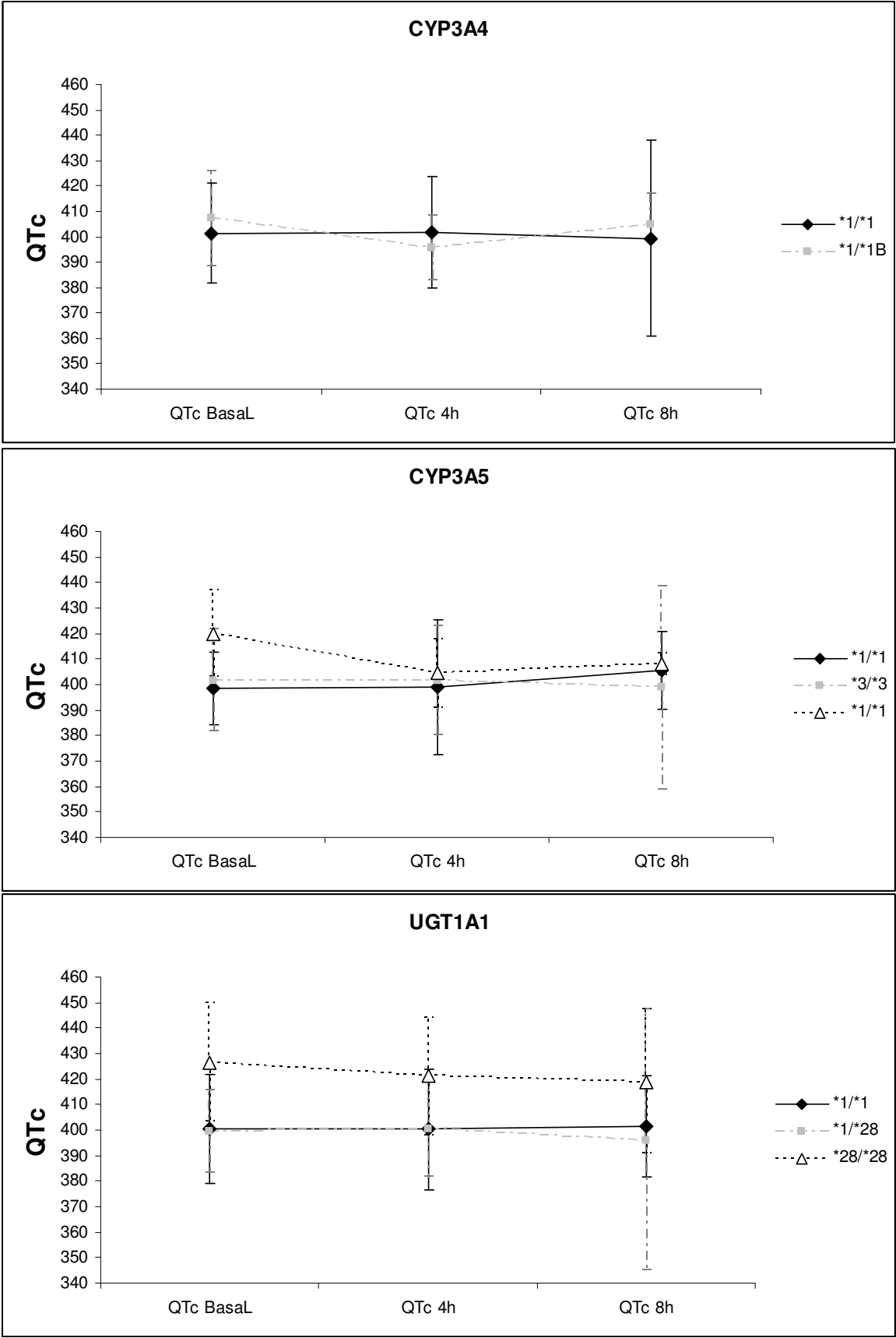
OLANZAPINA: QTc POR GENOTIPO CYP1A1, CYP1A2 Y CYP2C19.



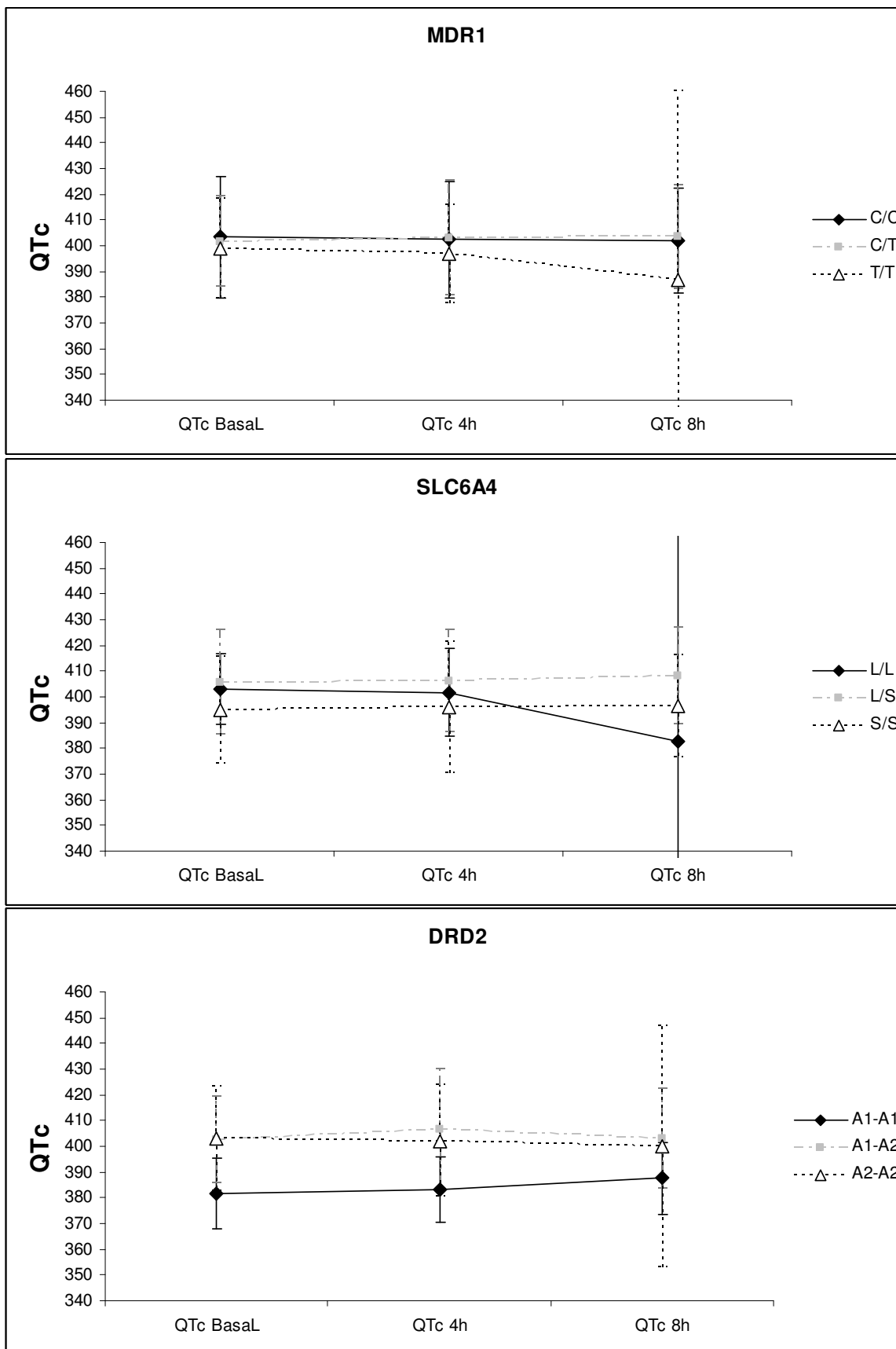
OLANZAPINA: QTc POR GENOTIPO CYP2C8, CYP2C9 Y CYP2D6



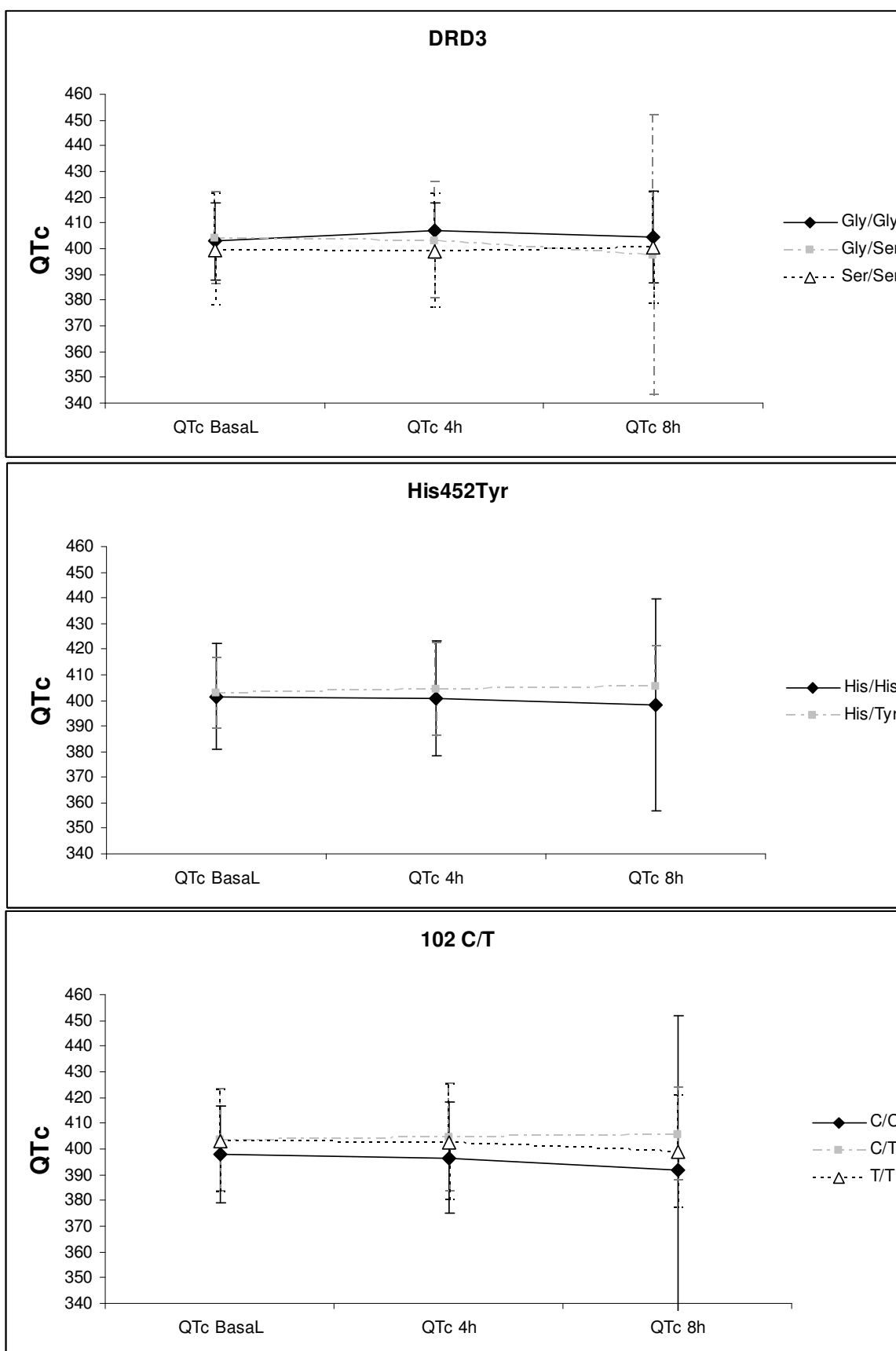
OLANZAPINA: QTc POR GENOTIPO CYP3A4, CYP3A5 Y UGT1A1



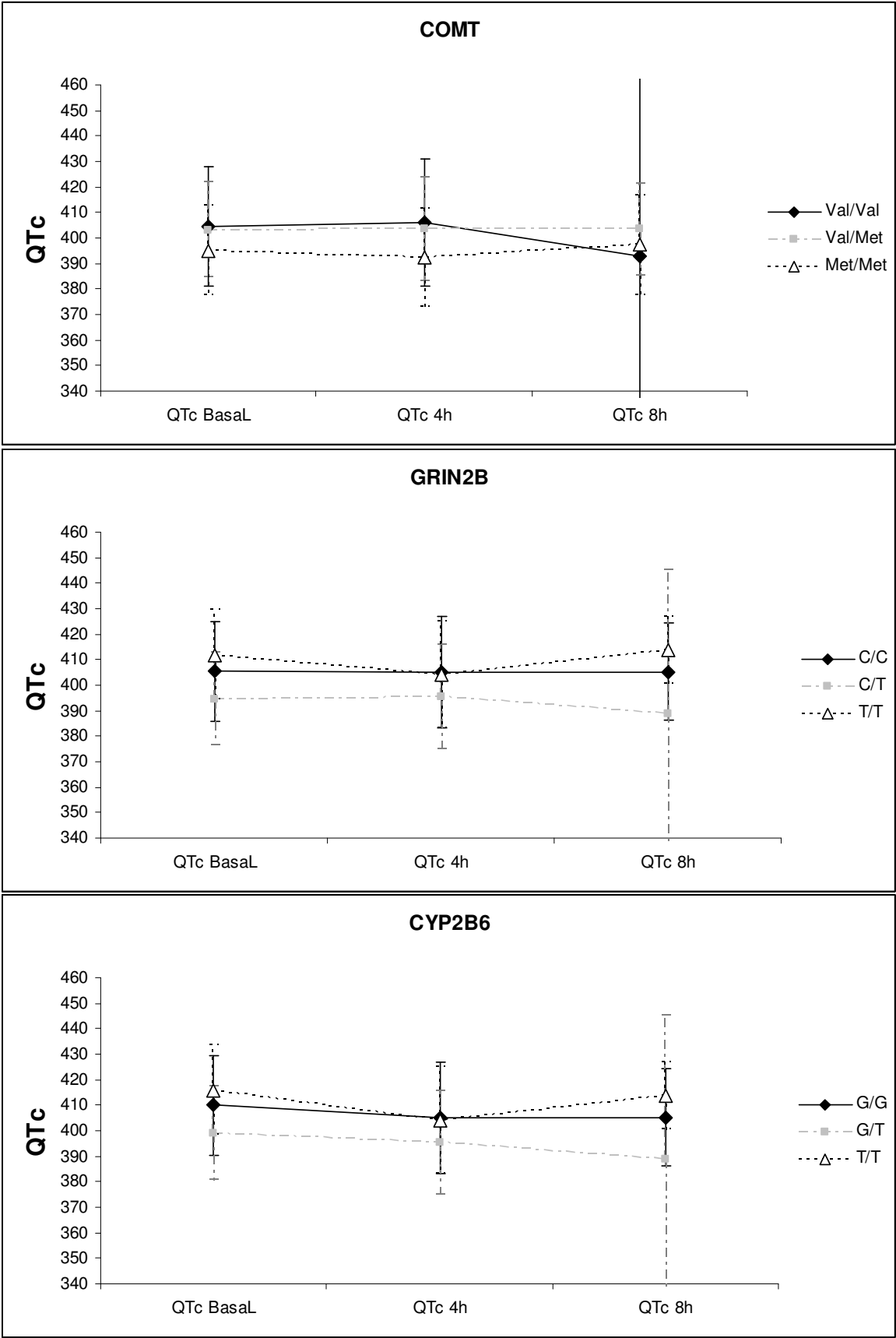
OLANZAPINA: QTc POR GENOTIPO MDR1, SLC6A4 Y DRD2



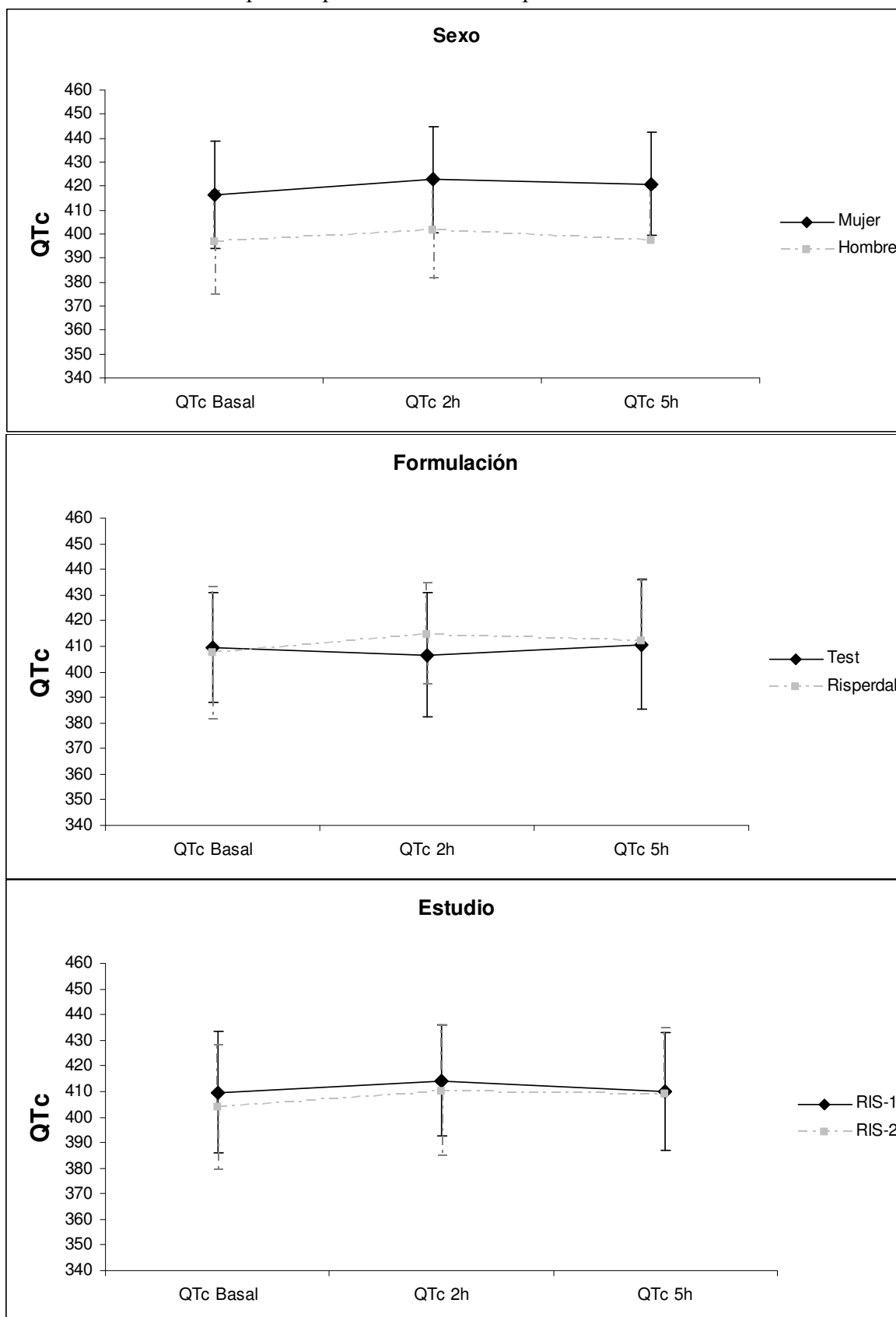
OLANZAPINA: QTc POR GENOTIPO DRD3 Y 5HT2A (His452Tyr y 102 C/T)



OLANZAPINA: QTc POR GENOTIPO COMT, GRIN2B Y CYP2B6

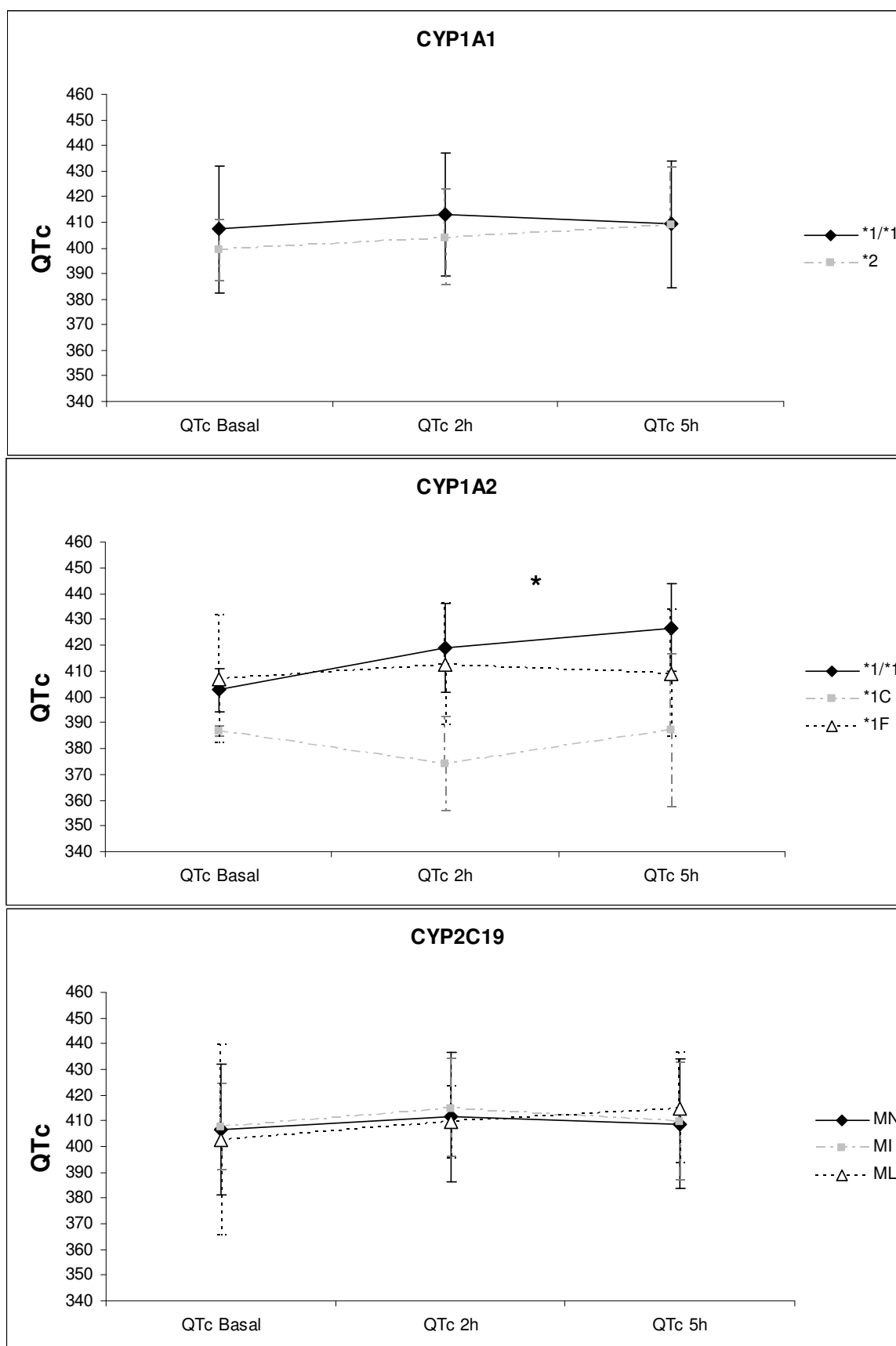


RISPERIDONA: QTc POR FÁRMACO, SEXO Y ESTUDIO.
 *indica $p < 0.05$ para el test t de comparación de medias



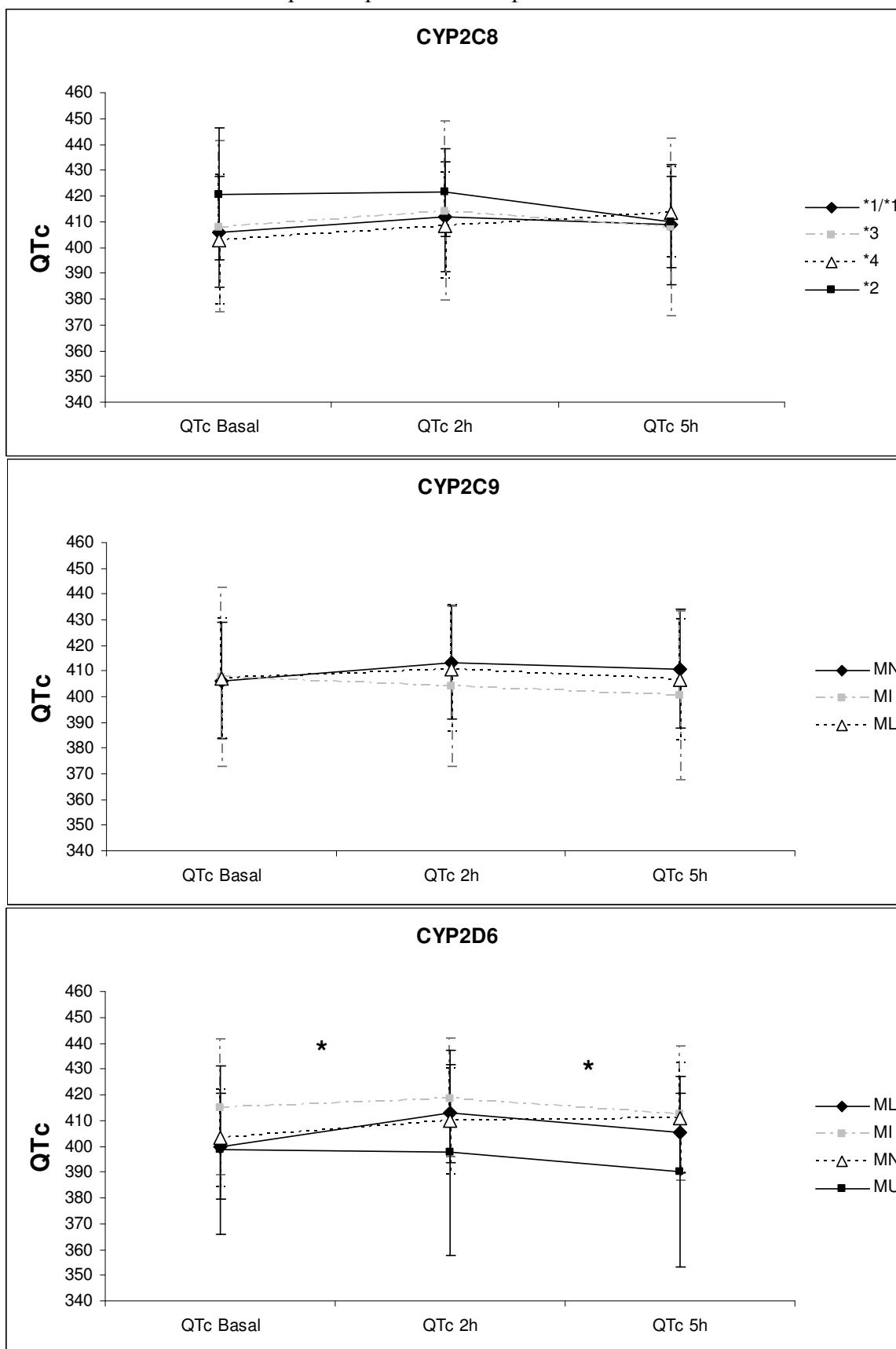
RISPERIDONA: QTc POR FENOTIPO CYP1A1, CYP1A2 Y CYP2C19.

* indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W

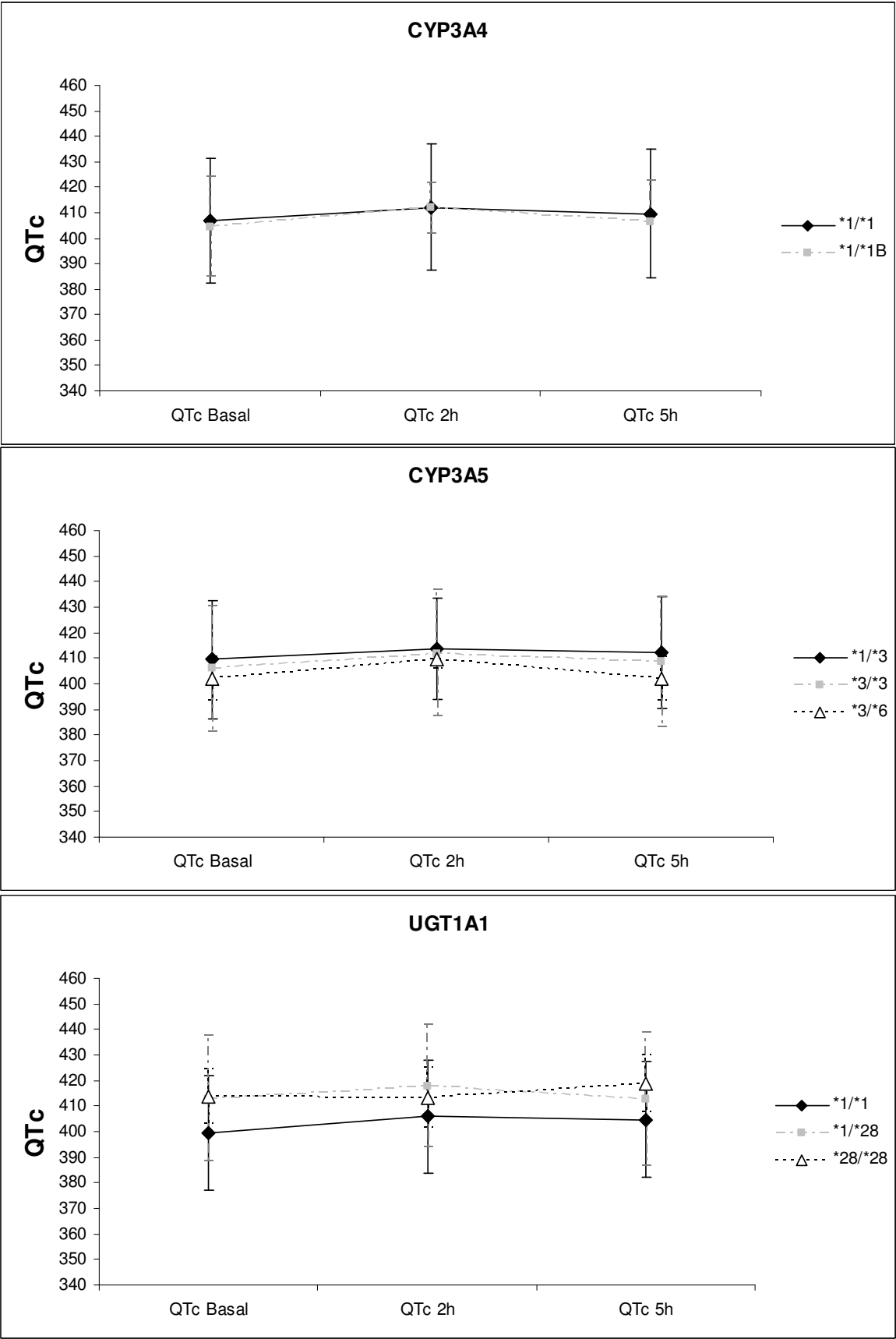


RISPERIDONA: QTc POR FENOTIPO CYP2C8, CYP2C9 Y CYP2D6.

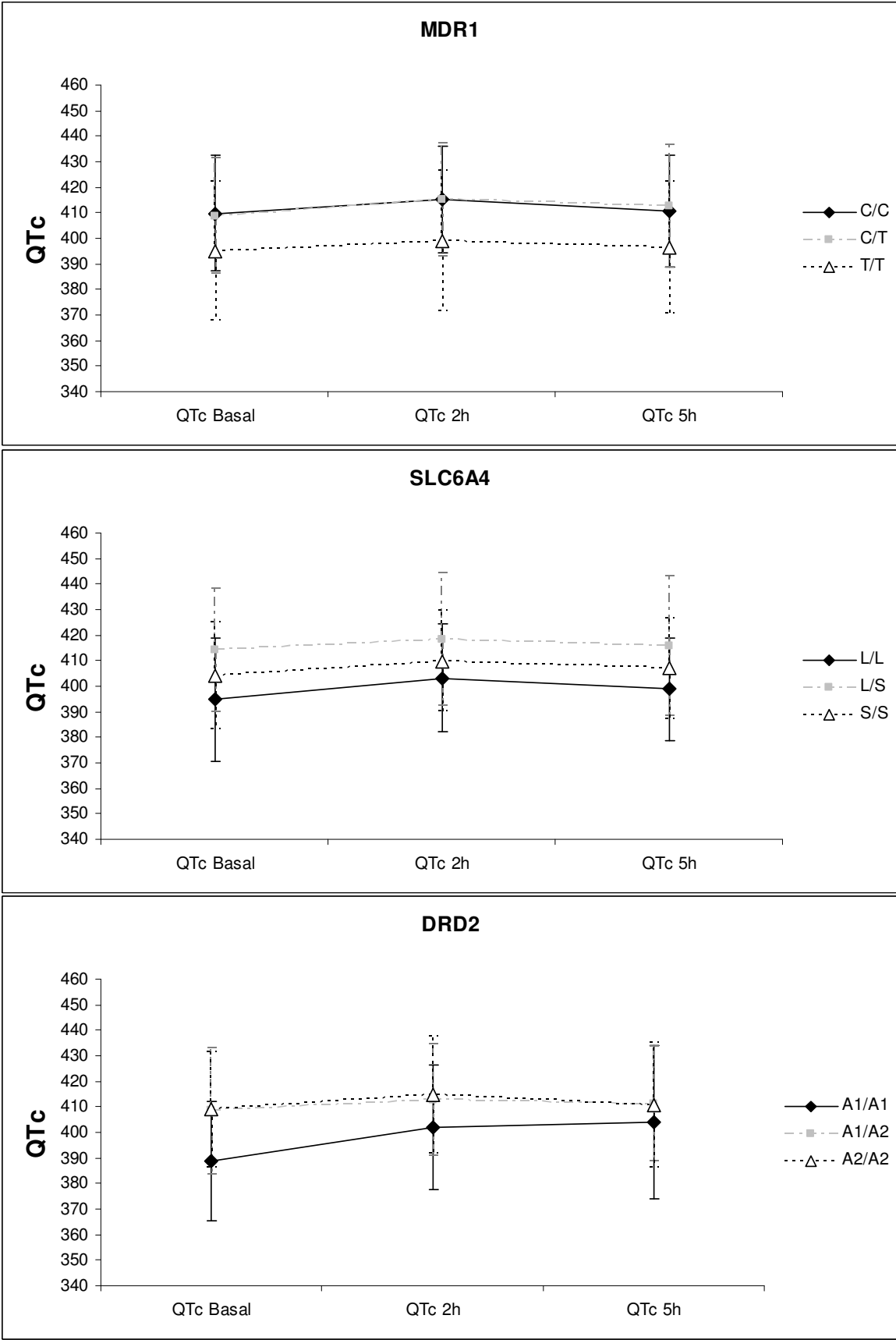
* indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



RISPERIDONA: QTc POR FENOTIPO CYP3A4, CYP3A5 Y UGT1A1.

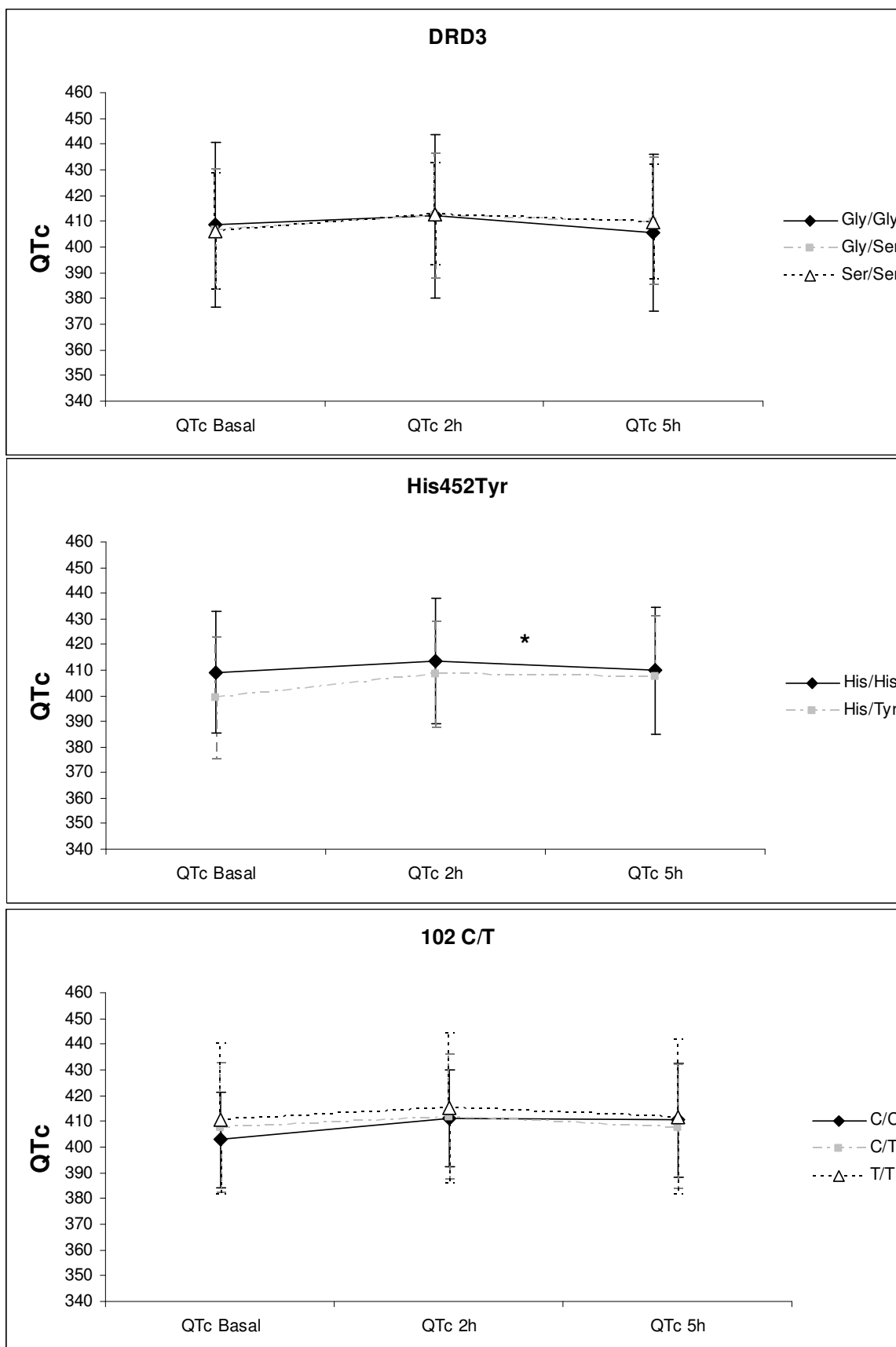


RISPERIDONA: QTc POR FENOTIPO MDR1, SCL6A4 Y DRD2.

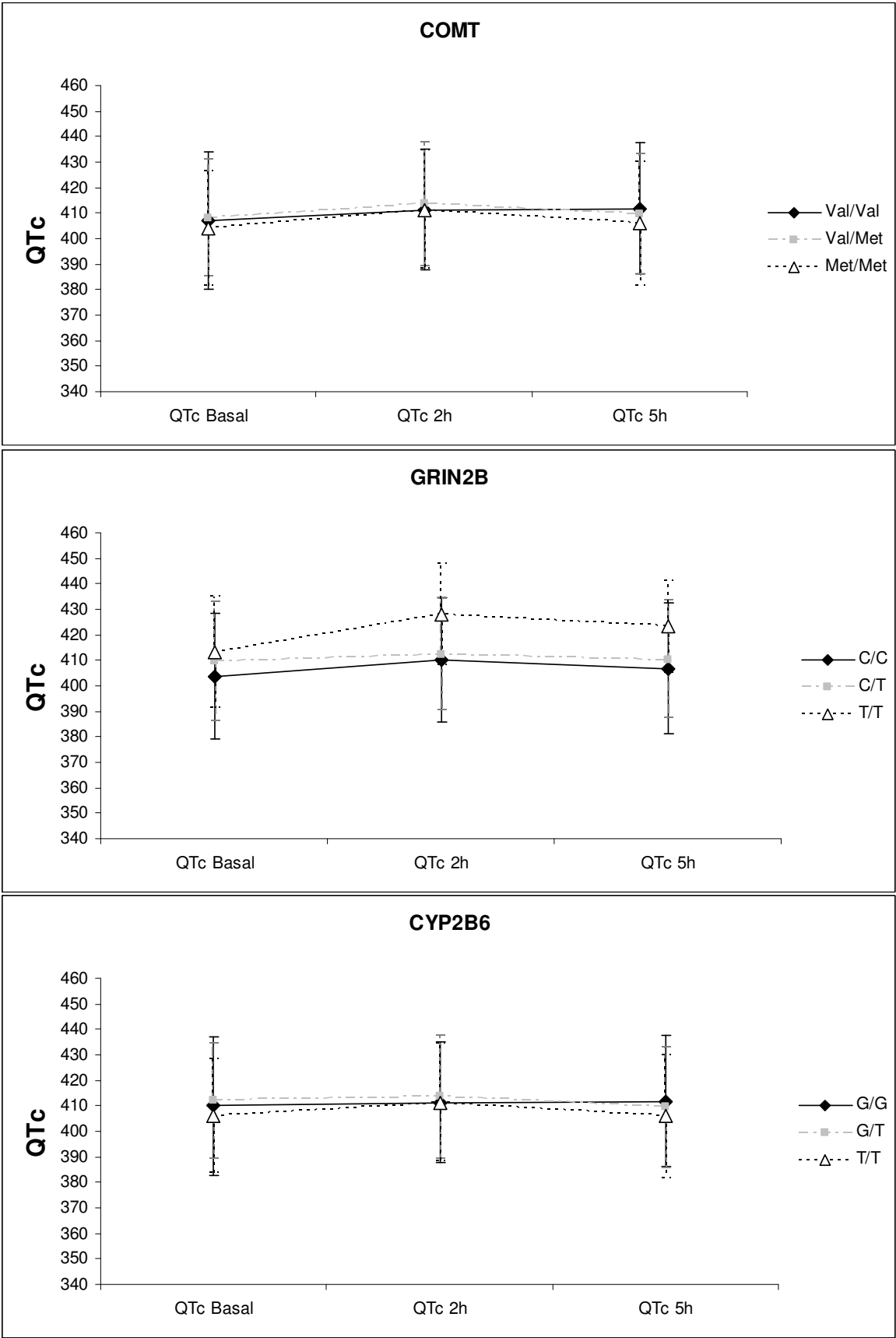


RISPERIDONA: QTc POR FENOTIPO DRD3 Y 5HT2A (His452Tyr Y 102 C/T).

* indica $p < 0.05$ para el test no paramétrico K-W



RISPERIDONA: QTc POR FENOTIPO COMT, GRIN2B Y CYP2B6.



REACCIONES ADVERSAS

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	ANEDONIA	ASTENIA	CEFALEA	DISMENORREA	MAREO	PESADILLAS	PROLONG QTc	SEQUEDAZ BOCA	SÍNCOPE	SOMNOLENCIA
Quetiapina	QUE-1	1	mujer	no	no	si	no	no	si	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	2	hombre	no	no	no	no	no	no	no	si	no	si
Quetiapina	QUE-1	3	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	4	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	5	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	6	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	7	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	8	hombre	no	no	si	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	9	hombre	no	no	si	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	10	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	11	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	12	mujer	no	no	no	no	no	no	no	si	no	si
Quetiapina	QUE-1	13	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	14	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	15	hombre	no	no	si	no	si	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	16	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	17	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	si	si
Quetiapina	QUE-1	18	hombre	si	no	si	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	19	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	20	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	21	hombre	no	no	si	no	si	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	22	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	23	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	24	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	25	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	26	hombre	no	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	27	hombre	no	no	no	si	si	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	28	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	29	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	30	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	31	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	ANEDONIA	ASTENIA	CEFALEA	DISMENORREA	MAREO	PESADILLAS	PROLONG	SEQUEDAD	SÍNCOPE	SOMNOLENCIA
										QTc	BOCA		
Quetiapina	QUE-1	32	mujer	no	no	no	no	si	si	si	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	33	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	34	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	35	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-1	36	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Quetiapina	QUE-2	37	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	38	hombre	no	no	si	si	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	39	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	40	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	41	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	42	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	43	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	44	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	45	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	46	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	47	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	48	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	49	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	50	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	51	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	52	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	53	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	54	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	55	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	56	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	57	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	58	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	59	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	60	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	61	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	62	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	63	hombre	no	no	si	no	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	ANEDONIA	ASTENIA	CEFALEA	DISMENORREA	MAREO	PESADILLAS	PROLONG	SEQUEDAD	SÍNCOPE	SOMNOLENCIA
										QTc	BOCA		
Quetiapina	QUE-2	64	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	65	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	66	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	67	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	68	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	69	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	70	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	71	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	72	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	73	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	74	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	75	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	76	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	77	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	78	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	79	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	80	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	81	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	82	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	83	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	84	mujer	no	no	no	no	si	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	85	mujer	no	no	no	no	si	no	no	no	si	si
Olanzapian	OLA-1	86	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	87	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	88	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	89	hombre	no	no	no	no	si	no	no	no	si	si
Olanzapian	OLA-1	90	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	91	mujer	no	no	no	no	si	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	92	hombre	no	no	no	no	si	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	93	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	94	mujer	no	no	no	no	no	no	si	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	95	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si

Olanzapian	OLA-1	96	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
PROLONG SEQUEDAD													
FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	ANEDONIA	ASTENIA	CEFALEA	DISMENORREA	MAREO	PESADILLAS	QTc	BOCA	SÍNCOPE	SOMNOLENCIA
Olanzapian	OLA-1	97	mujer	no	no	no	no	no	no	no	si	no	si
Olanzapian	OLA-1	98	mujer	no	no	no	no	si	no	no	si	no	si
Olanzapian	OLA-1	99	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	100	hombre	no	no	no	no	si	no	no	no	si	si
Olanzapian	OLA-1	101	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	si	si
Olanzapian	OLA-1	102	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	103	hombre	no	no	no	no	si	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	104	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	105	mujer	no	no	no	no	si	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	106	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	107	mujer	no	no	no	no	si	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	108	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	109	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	110	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	111	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	112	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	113	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	114	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	115	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-1	116	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	117	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	118	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	119	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	120	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	121	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	122	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	123	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	124	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	125	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	126	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	127	hombre	no	no	no	no	no	no	no	si	no	si

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	ANEDONIA	ASTENIA	CEFALEA	DISMENORREA	MAREO	PESADILLAS	PROLONG	SEQUEDAD	SÍNCOPE	SOMNOLENCIA
										QTc	BOCA		
Olanzapian	OLA-2	128	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	129	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	130	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	131	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	132	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	133	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	134	hombre	no	no	si	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	135	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	136	hombre	no	no	no	no	no	no	no	si	no	si
Olanzapian	OLA-2	137	hombre	no	no	no	no	no	no	no	si	no	no
Olanzapian	OLA-2	138	mujer	no	no	no	no	si	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	139	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	140	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	141	mujer	no	no	si	no	si	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	142	mujer	no	no	no	no	si	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	143	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	144	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Olanzapian	OLA-2	145	hombre	no	no	no	no	si	no	no	no	si	si
Olanzapian	OLA-2	146	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	147	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	148	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	149	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	150	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	151	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	152	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	153	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	154	hombre	no	no	si	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	155	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	156	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	157	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	158	hombre	no	no	si	no	si	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	159	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	ANEDONIA	ASTENIA	CEFALEA	DISMENORREA	MAREO	PESADILLAS	PROLONG	SEQUEDAD	SÍNCOPE	SOMNOLENCIA
										QTc	BOCA		
Risperidona	RIS-1	160	hombre	no	no	si	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	161	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	162	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	163	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	164	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	165	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	166	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	167	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	si	si
Risperidona	RIS-1	168	hombre	no	no	no	no	si	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	169	hombre	no	no	no	no	si	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	170	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	171	hombre	no	no	si	no	no	no	no	no	si	si
Risperidona	RIS-1	172	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	173	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	174	hombre	no	no	no	no	si	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	175	hombre	no	no	si	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	176	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	si	no
Risperidona	RIS-1	177	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	178	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	179	mujer	no	no	no	no	no	no	no	si	no	si
Risperidona	RIS-1	180	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	181	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	182	mujer	no	no	no	no	si	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	183	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	184	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	185	hombre	no	no	no	no	si	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	186	mujer	no	no	no	no	si	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	187	hombre	no	no	si	no	si	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	188	hombre	no	no	no	no	si	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	189	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	190	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	191	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	ANEDONIA	ASTENIA	CEFALEA	DISMENORREA	MAREO	PESADILLAS	PROLONG	SEQUEDAD	SÍNCOPE	SOMNOLENCIA
										QTc	BOCA		
Risperidona	RIS-2	192	hombre	no	no	no	no	si	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	193	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	194	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	195	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	196	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	197	hombre	no	no	si	no	si	no	no	no	si	si
Risperidona	RIS-2	198	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	199	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	200	hombre	no	no	si	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	201	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	202	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	203	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	204	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	205	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	206	hombre	no	no	si	no	si	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	207	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	208	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	209	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	210	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	211	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	212	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	213	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	214	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	215	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	216	hombre	no	no	no	no	si	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	217	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	218	mujer	no	no	si	no	si	no	no	no	no	no

REACCIONES ADVERSAS II

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	CANSANCIO	MALESTAR	HIPOTENSIÓN	DIFICULTAD		VOMITO	DIARREA	DOLOR	
							CONCENTRACIÓN	IRRITABILIDAD			ABDOMINAL	INSOMNIO
Quetiapina	QUE-1	1	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	2	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	3	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	4	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	5	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	6	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	7	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	8	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	9	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	10	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	11	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	12	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	13	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	14	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	15	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	16	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	17	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	18	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	19	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	20	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	21	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	22	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	23	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	24	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	25	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	26	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	27	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	28	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	CANSANCIO	MALESTAR	HIPOTENSIÓN	DIFICULTAD CONCENTRACIÓN	IRRITABILIDAD	VOMITO	DIARREA	DOLOR ABDOMINAL	INSOMNIO
Quetiapina	QUE-1	29	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	30	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	31	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	32	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	33	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	34	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	35	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	36	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	37	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	38	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	39	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	40	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	41	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	42	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	43	hombre	no	no	si	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	44	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	45	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	46	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	47	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	48	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	49	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	50	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	51	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	52	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	53	hombre	no	no	no	no	no	no	no	si	no
Quetiapina	QUE-2	54	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	55	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	56	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	57	hombre	no	no	no	no	no	si	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	58	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	59	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	CANSANCIO	MALESTAR	HIPOTENSIÓN	DIFICULTAD CONCENTRACIÓN	IRRITABILIDAD	VOMITO	DIARREA	DOLOR ABDOMINAL	INSOMNIO
Quetiapina	QUE-2	60	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	61	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	62	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	63	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	64	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	65	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	66	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	67	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	68	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	69	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	70	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	71	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	72	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	73	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	74	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	75	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	76	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	77	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	78	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	79	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	80	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	81	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	82	hombre	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	83	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	84	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	85	mujer	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	86	mujer	si	no	si	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	87	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	88	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	89	hombre	no	no	si	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	90	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	CANSANCIO	MALESTAR	HIPOTENSIÓN	DIFICULTAD CONCENTRACIÓN	IRRITABILIDAD	VOMITO	DIARREA	DOLOR ABDOMINAL	INSOMNIO
Olanzapian	OLA-1	91	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	92	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	93	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	94	mujer	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	95	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	96	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	97	mujer	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	98	mujer	si	no	no	si	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	99	hombre	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	100	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	101	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	102	hombre	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	103	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	104	hombre	si	no	no	si	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	105	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	106	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	107	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	108	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	109	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	110	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	111	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	112	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	113	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	114	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	115	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	116	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	117	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	118	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	119	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	120	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	121	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	CANSANCIO	MALESTAR	HIPOTENSIÓN	DIFICULTAD CONCENTRACIÓN	IRRITABILIDAD	VOMITO	DIARREA	DOLOR ABDOMINAL	INSOMNIO
Olanzapian	OLA-2	122	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	123	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	124	hombre	no	no	no	no	si	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	125	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	126	mujer	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	127	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	128	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	129	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	130	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	131	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	132	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	133	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	134	hombre	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	135	hombre	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	136	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	137	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	138	mujer	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	139	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	140	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	141	mujer	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	142	mujer	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	143	mujer	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	144	mujer	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	145	hombre	no	no	si	no	no	si	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	146	hombre	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	147	hombre	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	148	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	149	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	150	mujer	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	151	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	152	hombre	si	no	no	si	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	CANSANCIO	MALESTAR	HIPOTENSIÓN	DIFICULTAD CONCENTRACIÓN	IRRITABILIDAD	VOMITO	DIARREA	DOLOR ABDOMINAL	INSOMNIO
Risperidona	RIS-1	153	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	154	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	155	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	156	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	157	hombre	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	158	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	159	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	160	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	161	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	162	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	163	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	164	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	165	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	166	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	167	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	168	hombre	no	no	no	no	no	no	si	no	no
Risperidona	RIS-1	169	hombre	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	170	mujer	no	no	no	no	no	no	no	si	no
Risperidona	RIS-1	171	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	172	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	173	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-1	174	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	175	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	176	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	177	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	178	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	179	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	180	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	181	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	182	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	183	mujer	si	no	no	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	CANSANCIO	MALESTAR	HIPOTENSIÓN	DIFICULTAD CONCENTRACIÓN	IRRITABILIDAD	VOMITO	DIARREA	DOLOR ABDOMINAL	INSOMNIO
Risperidona	RIS-2	184	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	185	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	186	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	187	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	188	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	189	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	190	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	191	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	192	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	193	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	194	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	195	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	196	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	197	hombre	no	no	si	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	198	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	199	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	200	hombre	no	no	no	no	no	no	no	si	no
Risperidona	RIS-2	201	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	202	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	203	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	204	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	205	mujer	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	206	hombre	no	si	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	207	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	208	mujer	no	no	si	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	209	hombre	si	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	210	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	211	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	212	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	213	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	214	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	CANSANCIO	MALESTAR	HIPOTENSIÓN	DIFICULTAD CONCENTRACIÓN	IRRITABILIDAD	VOMITO	DIARREA	DOLOR ABDOMINAL	INSOMNIO
Risperidona	RIS-2	215	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	216	hombre	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	217	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	218	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no	no

REACCIONES ADVERSAS III

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	DISMINUCIÓN LIBIDO	ESPASMOS PIERNAS	FIEBRE	EXTRASISTOLE VENTRICULAR	HEMORRAGIA NASAL	POLIDIPSIA
Quetiapina	QUE-1	1	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	2	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	3	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	4	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	5	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	6	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	7	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	8	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	9	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	10	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	11	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	12	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	13	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	14	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	15	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	16	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	17	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	18	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	19	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	20	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	21	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	22	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	23	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	24	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	25	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	26	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	27	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	28	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	29	mujer	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	DISMINUCIÓN LIBIDO	ESPASMOS PIERNAS	FIEBRE	EXTRASISTOLE VENTRICULAR	HEMORRAGIA NASAL	POLIDIPSIA
Quetiapina	QUE-1	30	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	31	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	32	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	33	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	34	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	35	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-1	36	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	37	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	38	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	39	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	40	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	41	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	42	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	43	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	44	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	45	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	46	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	47	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	48	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	49	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	50	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	51	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	52	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	53	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	54	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	55	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	56	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	57	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	58	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	59	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	60	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	61	mujer	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	DISMINUCIÓN LIBIDO	ESPASMOS PIERNAS	FIEBRE	EXTRASISTOLE VENTRICULAR	HEMORRAGIA NASAL	POLIDIPSIA
Quetiapina	QUE-2	62	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	63	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	64	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	65	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	66	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	67	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	68	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	69	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	70	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	71	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	72	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	73	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	74	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	75	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	76	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	77	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	78	mujer	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	79	hombre	no	no	no	no	no	no
Quetiapina	QUE-2	80	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	81	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	82	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	83	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	84	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	85	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	86	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	87	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	88	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	89	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	90	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	91	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	92	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	93	hombre	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	DISMINUCIÓN LIBIDO	ESPASMOS PIERNAS	FIEBRE	EXTRASISTOLE VENTRICULAR	HEMORRAGIA NASAL	POLIDIPSIA
Olanzapian	OLA-1	94	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	95	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	96	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	97	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	98	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	99	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	100	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	101	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	102	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	103	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	104	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	105	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	106	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	107	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	108	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	109	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	110	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	111	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	112	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	113	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	114	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	115	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-1	116	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	117	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	118	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	119	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	120	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	121	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	122	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	123	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	124	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	125	mujer	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	DISMINUCIÓN LIBIDO	ESPASMOS PIERNAS	FIEBRE	EXTRASISTOLE VENTRICULAR	HEMORRAGIA NASAL	POLIDIPSIA
Olanzapian	OLA-2	126	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	127	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	128	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	129	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	130	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	131	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	132	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	133	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	134	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	135	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	136	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	137	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	138	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	139	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	140	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	141	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	142	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	143	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	144	mujer	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	145	hombre	no	no	no	no	no	no
Olanzapian	OLA-2	146	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	147	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	148	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	149	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	150	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	151	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	152	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	153	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	154	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	155	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	156	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	157	hombre	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	DISMINUCIÓN LIBIDO	ESPASMOS PIERNAS	FIEBRE	EXTRASISTOLE VENTRICULAR	HEMORRAGIA NASAL	POLIDIPSIA
Risperidona	RIS-1	158	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	159	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	160	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	161	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	162	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	163	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	164	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	165	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	166	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	167	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	168	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	169	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	170	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	171	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	172	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	173	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	174	hombre	si	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	175	hombre	si	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	176	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	177	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	178	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	179	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	180	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	181	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-1	182	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	183	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	184	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	185	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	186	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	187	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	188	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	189	mujer	no	no	no	no	no	no

FÁRMACO	ESTUDIO	VOL	SEXO	DISMINUCIÓN LIBIDO	ESPASMOS PIERNAS	FIEBRE	EXTRASISTOLE VENTRICULAR	HEMORRAGIA NASAL	POLIDIPSIA
Risperidona	RIS-2	190	mujer	no	si	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	191	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	192	hombre	no	no	si	no	no	no
Risperidona	RIS-2	193	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	194	mujer	no	no	no	si	no	no
Risperidona	RIS-2	195	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	196	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	197	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	198	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	199	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	200	hombre	no	no	si	no	no	no
Risperidona	RIS-2	201	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	202	hombre	no	no	no	no	si	no
Risperidona	RIS-2	203	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	204	mujer	no	no	no	si	no	no
Risperidona	RIS-2	205	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	206	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	207	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	208	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	209	hombre	no	no	no	no	no	si
Risperidona	RIS-2	210	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	211	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	212	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	213	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	214	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	215	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	216	hombre	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	217	mujer	no	no	no	no	no	no
Risperidona	RIS-2	218	mujer	no	no	no	no	no	no